





SUB TITULO

NORDISKT MEDICINSKT ARKIV

CONDIDIT MDCCCLXIX AXEL KEY



REDACTORES

H. I. BING *R. EHRSTRÖM* *K. FABER* *I. HOLMGREN*
København Helsingfors København Stockholm

PETER F. HOLST *S. B. LAACHE* *K. PETRÉN*
Kristiania Kristiania Lund

T. W. TALLQVIST
Helsingfors

REDIGENDA CURAVIT

I. HOLMGREN
Stockholm

213925
8:7:27

COLLABORANT:

- IN DANIA: S. Bang, V. Bie, J. Bock, V. Ellermann, A. Fløystrup, A. Friedenreich,
Chr. Gram, C. Rasch, C. J. Salomonsen, V. Scheel, S. T. Sørensen;
IN FENNIA: J. Hageistam, E. A. Hämén, V. Pipping, F. Saltzman, R. Sievers,
R. Tigerstedt;
IN NORVEGIA: P. Aaser, Olav Hansen, Fr. Harbitz, Axel Holst, Chr. Leegaard,
Lyder Nicolaysen, E. Ponnsson, Olav Scheel, Y. Ustvedt, H. J. Vetlesen;
IN SUECIA: G. Bergmark, J. G. Edgren, I. Hedenius, Thure Hellström, S. E. Henschen,
H. C. Jacobsens, Kj. O. af Klercker, H. Köster, E. Lennmalm, O. Medin,
J. Sjöqvist, C. Sundberg, Gorthard Söderbergh.

STOCKHOLM 1923

KUNGL. BOKTRYCKERIET P. A. NORSTEDT & SÖNER

222604

INDEX ACTORIUM.

VOL. LXXI.

	Page.
<i>Albert Fischer</i> (Denmark): Die Gewebekultur und ihre Bedeutung in der experimentellen Medizin und Biologie	1
<i>Ketil Motzfeldt</i> (Norway): Glycosuria of Pregnancy and so-called Renal Diabetes	10
<i>Eskil Kylin</i> (Sweden): Contributory to the question of Peristaltic Action in Capillaries	25
<i>H. C. Gram</i> (Denmark): On the standardization of hemoglobinometers and its importance for index calculation	27
<i>Hans Gert</i> (Suède): Action motrice induite	41
<i>Olaf Thomsen and Erik Vollmond</i> (Denmark): Attempt at a differentiation of gonococcus types	77
<i>Poul Iversen and Harald Hansborg</i> (Denmark): Investigations on the distribution of chlorine between blood and tissues after charging the organism with sodium chloride and some kindred problems	95
<i>E. Dahl-Iversen</i> (Denmark): Ulcero-cancer et cancer ulcère simulant l'ulcère ronde	134
<i>Einar J. Rud</i> (Denmark): Le nombre des globules rouges chez les sujets normaux et leur variations dans les diverses conditions physiologiques. I.	142
<i>J. E. Holst</i> (Dänemark): Untersuchungen über leichte Glykosurien	188
<i>Hans Curschmann</i> (Deutschland): Über familiäre und konstitutionelle Polycythaemia rubra	228
<i>Hans Curschmann</i> (Deutschland): Über Unterernährungen und Störungen der inneren Sekretion	240
<i>Ture Stenholm</i> (Schweden): Ein Fall von Syringomyelie, die einen Rückenmarkstumor vortäuschte	247
<i>N. J. Strandgaard</i> (Denmark): Seasonal variation of the weight of tuberculous patients	275
<i>Anders Kristenson</i> (Sweden): A new method for direct counting of the so-called blood platelets in man	301
<i>Sven Ingar</i> (Schweden): Von spinalem Vorbeizeigen	313
<i>Einar J. Rud</i> (Denmark): Le nombre des globules rouges chez les sujets normaux et leur variations dans les diverses conditions physiologiques. II.	325
<i>Nils Stenström</i> (Sweden): Contribution to the knowledge of incomplete bundle branch block in man	385
<i>Sieten Hesser</i> (Sweden): Does Moss' grouping of human blood with respect to isoagglutinins apply also to isohemolysins?	415
<i>Th. E. Hess Thaysen</i> (Denmark): Investigations into the prognostic value of the Wassermann reaction in late syphilitic diseases. I.	449
<i>S. E. Henschen</i> (Schweden): Ueber Sinnesempfindung und Vorstellung aus anatomisch-klinischen Gesichtspunkte	458
<i>Chr. Gram</i> (Denmark): Ulcerative syphilitic colitis	502
<i>Gunnar Ahlaren</i> (Suède): Sur le champ d'action des déshydrogénases musculaires	508
<i>William Kerppola</i> (Finland): Zur Kenntnis der essentiellen Hypertonie	515
<i>William Kerppola</i> (Finland): Ist die erhalten gebliebene Sensibilität der letzten Sakralsegmente ein differentialdiagnostisches Unterscheidungsmerkmal zwischen extra- und intramedullären Rückenmarksläsionen?	527
<i>Th. E. Hess Thaysen</i> (Denmark): Investigations into the prognostic value of the Wassermann reaction in late syphilitic diseases. II	543
<i>Eskil Kylin</i> (Sweden): On clinical determination of capillary tension	566
<i>Wilhelm Hoyer</i> (Norwegen): Untersuchungen über das Blutbild bei Erythema nodosum	587
<i>I. Holmgren</i> (Suède): Du réflexe frontal accompagnant certaines affections cérébrales	616

Die Gewebekultur und ihre Bedeutung in der experimentellen Medizin und Biologie.

Von

ALBERT FISCHER.

Etwa 10 Jahre sind es her, dass es gelang, eine Methode zur erfolgreichen Züchtung von lebenden Geweben ausserhalb des Tierkörpers zu finden. Obwohl die Gewebekultur seither eine Reihe sehr nennenswerte Entdeckungen zur Folge hatte, so scheint es auf den ersten Blick, dass im Verhältnis zur Zeit, die seit der Auffindung dieser Methode verstrichen ist, dass im Verhältnis zur Begeisterung, mit welcher sich viele Forscher den auf diesem neuen Wissensgebiete in grosser Zahl erstehenden Aufgaben widmeten, dass im Verhältnis zu den Hoffnungen, die durch die neue Methode überall in wissenschaftlichen Kreisen erweckt wurden, die wirklich erreichten Resultate doch gering und sehr begrenzt sind. Das ist aber nur zum Teil richtig, und es wird meine Aufgabe sein, in dieser kleinen Abhandlung klarzustellen, welche neuen Tatsachen mittelst der Methode der Gewebekultur soweit gefunden worden sind und zu welchen Hoffnungen sie zu berechtigten scheinen.

Die Geschichte der Gewebekultur, die von OPPEL in ziemlich zufriedenstellender Weise behandelt wurde, näher zu behandeln, werde ich mir in diesem Artikel ersparen; es ist übrigens bei der Neuheit dieses Wissenszweiges mit keinerlei Schwierigkeiten verbunden, die gesammte Literatur zu überblicken, und wer dafür Interesse hat, wird dieselbe bis zum Jahre 1914 in OPPEL's Abhandlung und bis zum Jahre 1920 in einem von RHODA ERD-

MANN veröffentlichten, kürzlich in den Ergebnissen der Anatomie und Entwicklungsgeschichte, Band 23, erschienenen Aufsatz finden können.

Eine von den auffallendsten Erscheinungen, der man sich bei Durcharbeit der über Gewebekultur vorliegenden Literatur nicht erwähnen kann, ist die Tatsache, dass bis zur Gegenwart verhältnismässig nur sehr wenige neue Entdeckungen den auf die Technik selbst sich beziehenden Befunden hinzugefügt wurden. Der Grund hierfür liegt aber nicht in der Unfruchtbarkeit der Methode, sondern in dem Umstande, dass bisher nur sehr wenige Forscher sich in wirklich ausgiebigem Maasse dieser Methode bedient haben. Bis jetzt haben eigentlich ausser den Schöpfern des neuen Wissenszweiges nur sehr wenige sich an die Gewebekultur herangewagt. Wie ist es nun zu erklären, dass die Begeisterung, die bei uns allen anfänglich entfacht wurde, nicht eine grössere Anzahl von Forschern für die praktische Verwendung der Gewebekultur zur Lösung verschiedener Probleme zu gewinnen vermochte? Da scheint es mir, dass gar mancher versuchte, Gewebe zu kultivieren, dass aber die meisten trotz Beobachtung aller Vorschriften kaum die technischen Schwierigkeiten zu überwinden vermochten und dass sie das kaum Begonnene wieder aufgaben, weil die Resultate zu unbedeutend waren, um auf die Fragen, welche sich der Experimentator gestellt hatte, antworten zu können. So kommt es, dass heute viele gleichgültig oder sogar mit Zweifel diesem neuen Zweige der experimentellen Biologie gegenüber stehen; ja selbst bedeutende Forscher scheinen sich heute noch nicht mit dem Gedanken vertraut machen zu wollen, dass in den Gewebekulturen wirkliches Wachstum stattfindet, und das, obwohl in 10 Jahre alten Kulturen jederzeit und mit Leichtigkeit zahlreiche mitotische Zellteilungen aufgefunden werden können.

Welche sind wohl die Gründe, dass die Resultate, insbesondere der Anfänger so spärliche sind? Häufig ist es schwierig, sich nach Büchern und Beschreibungen eine bestimmte Technik anzueignen. Das gilt für jede Technik, aber insbesondere für die Gewebekultur, weil der Erfolg hier von scheinbar ganz unwichtigen Kleinigkeiten abhängig ist. Obwohl die Technik der Gewebekultur seitens ihrer Erfinder eine peinlich genaue Beschreibung erfuhr, bleiben doch noch immer viele und oft unbewusst getane Handgriffe, die entweder bei der Beschreibung übersehen wurden oder, wenn sie beschrieben wurden, seitens der Leser keine Beachtung fan-

den. Und fernerhin, mehr wie auf irgend einem anderen Gebiete bei Ausübung der Gewebekultur eine gründliche Organisation der Arbeit not. Mit anderen Worten, die Gewebekultur hat die meiste Aussicht auf eine exakte Technik und auf zuverlässige Resultate dort, wo sie in grossem Stil ausgeführt werden kann. Die meisten, die den Versuch machten, Gewebe zu züchten, trugen sich mit der Hoffnung auf schnellen Erfolg; denn die Technik schien ja so einfach. Und doch, wenn dann der einfachste Handgriff, nämlich die Übertragung der Kultur in ein neues Medium, nicht den von den Entdeckern beschriebenen Erfolg hatte, so gaben sie die Arbeit vollständig auf. Noch schlimmer vielleicht ist der Umstand, dass viele glaubten, der Technik Herr geworden zu sein, obwohl sie es nicht waren.

Eine dritte Frage, die sich uns aufdrängt, ist die, warum die Methode, angewendet auf physiologische und biologische Probleme, verhältnismässig wenige bedeutende Resultate ergeben hat. Das kleine Häuflein von Bahnbrechern, welche die Methode von Grund aus aufgebaut haben, ist noch damit beschäftigt, die Technik in ihren feineren Zügen auszugestalten und sie bei grösserer Einfachheit erfolgreicher, leichter zugänglich und auf noch weitere Wissensgebiete anwendbar zu machen. Eine Methode, wie die Gewebekultur, eröffnet ein ungeheuer weites Arbeitsfeld, welches sich auf nahezu alle biologischen und medizinischen Wissenszweige erstreckt; aus diesem Grunde vermögen die wenigen Forscher, welche zurzeit die Gewebekultur üben, nicht mehr als ein besonders Gebiet zu meistern und daraus erklären sich die relativ beschränkten Resultate (z. B. auf pathologischem Gebiet).

Um die Bedeutung der Gewebekultur für biologische und medizinische Probleme richtig einschätzen zu können, scheint es von Wert, kurz den Fortschritt zu beleuchten, welchen in der Methode, den von bestimmten Versuchsbedingungen auf die Wachstumsgrösse ausgeübten Einfluss richtig abzuschätzen, gemacht wurde. Besondere Aufmerksamkeit wurde in den letzten Jahren der Ausarbeitung einer Technik geschenkt, welche eine quantitative Berechnung dieses Einflusses gestattet. Mittels dieser Technik war es zunächst möglich, die für ein optimales Wachstum nötigen Bedingungen herzustellen und die für unbegrenztes Wachstum der Zellen unbedingt nötigen Substanzen von jenen zu trennen, die nicht unbedingt nötig sind.

Die für die quantitative Methode benützte Technik der Gewebekultur war im wesentlichen die schon so oft von anderen Autoren

beschriebene. Die quantitative Methode aber soll nun kurz hier behandelt werden. Um z. B. die quantitative Wirkung von Hühnerembryoextrakt auf das Wachstum von Fibroblasten zu zeigen, schneidet man aus einer guten, 48 Stunden alten, Kultur von Hühnerfibroblasten mittels eines scharfen Kataraktmessers ein viereckiges Stück des Mediums mit dem darin enthaltenen Gewebestück (siehe Fig. 1) aus und teilt es mit dem Messer in zwei womöglich gleich grosse Hälften (Fig. 2). Wie aus EBELING's Arbeiten ersichtlich ist, genügt eine kurze Erfahrung, um diesen Handgriff korrekt auszuführen. EBELING hat auch gezeigt, dass

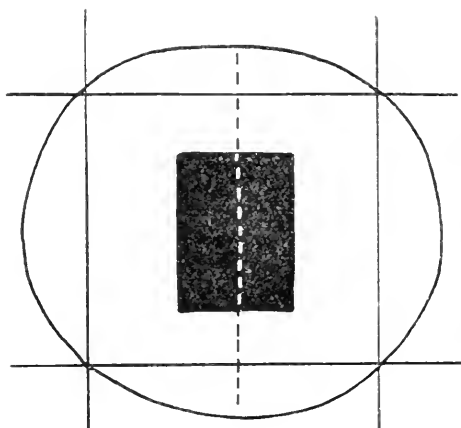


Fig. 1

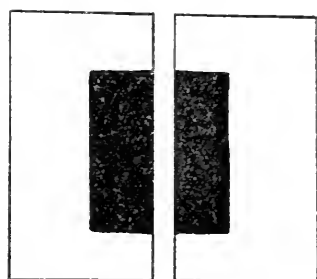


Fig. 2

zwei in der oben angegebenen Weise gewonnene Gewebestücke, wenn sie unter gleichen Versuchsbedingungen gezüchtet werden, in bezug auf ihre Wachstumsgrösse um nicht mehr als 10 Prozent voneinander abweichen. Bei der Grobheit des Verfahrens ist also das Resultat ein überraschend genaues. Von jedem der beiden Gewebestückchen wird dann eine separate Kultur angelegt, von welchen die eine als Kontrolle für die andere dient. Diese letztere ist in unserem Falle dazu bestimmt den Einfluss von Hühnerembryoextrakt auf das Wachstum zu zeigen und wird zu diesem Zwecke in einem Medium angelegt, das aus einem Tropfen Plasma und einem Tropfen Hühnerextrakt besteht, während sich das Medium der Kontrolle aus einem Tropfen Plasma und 1 Tropfen Ringerlösung zusammensetzt. Die Ringerlösung wird hinzugefügt, um das Volumen des Mediums in beiden Kulturen gleich gross zu machen.

Ungefähr 1 Stunde nach Anfertigung der Kultur wird von beiden Kulturen mittels eines Edinger-Projektionsapparates ein Flächenumriss hergestellt. Ein zweiter Flächenumriss wird von beiden Kulturen 48 Stunden nach ihrer Anlage gezeichnet. Mit Hilfe eines Planimeters wird dann der Flächeninhalt dieser Umrisse ausgerechnet. Aus diesen Werten kann der Betrag des Wachstums berechnet und das Wachstum der unter bestimmten Versuchsbedingungen gehaltenen Kultur mit dem Wachstum einer normalen Kontrollkultur verglichen werden. Die hierzu verwendete Methode ist die folgende. In Fig. 3 und 4 sind A und A_1 die Flächenumrisse der ursprünglichen Gewebestücke der Versuchskultur, beziehungsweise der Kontrollkultur, während B und B_1 ebenso die Flächenumrisse dieser Kulturen nach 48

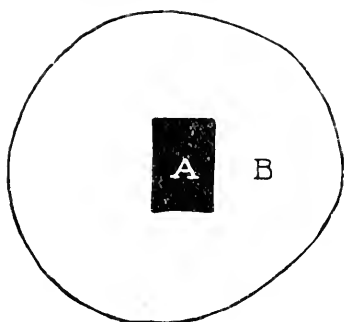


Fig. 3 (E)

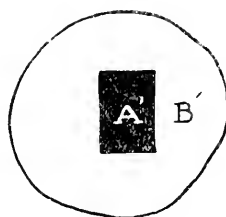


Fig. 4 (K)

stündigem Wachstum darstellen. Daraus ergibt sich der Wert der durch Wachstum entstandenen Vergrößerung als $\frac{B - A}{A} = E$

für die Versuchskultur und $\frac{B_1 - A_1}{A_1} = EK$ für die Kontrolle

Das Versuchsergebnis kann dann durch den Quotienten $\frac{E}{EK}$ ausgedrückt werden, ein Wert, welcher die zwischen dem Wachstum der Kontroll- und Versuchskultur bestehende Beziehung bedeutet. In dem vorliegenden Versuch hatte, wie man aus der Fig. 3 sieht, der aus embryonalen Gewebe gewonnene Extrakt eine ungemein wachstumsfördernde Wirkung.

Es erhebt sich nun die Frage, ob man bei Verwendung der Flächenumrisse allein ohne Berücksichtigung der Dicke der Kultur die wirklichen Wachstumsunterschiede erhält. Darauf ist

zu antworten, dass mittels dieser Methode zwar absolut richtige Werte nicht gewonnen werden können, dass sich aber das berechnete Resultat sehr dem wirklichen Werte nähert. Es ist allerdings richtig, dass das Wachstum der Zellen im hohen Grade von dem Maasse der Sauerstoffzufuhr beeinflusst wird und dass die Zellen deshalb das Bestreben haben, an der Oberfläche des Mediumtropfens in einer einfachen Schichte zu wachsen. In Wirklichkeit jedoch findet man stets ein aus mehreren Schichten bestehendes Gewebe vor. Um nun bei der obigen Methode verlässliche Werte zu erhalten, muss man bei der Auswahl der Kulturen solche Kulturen berücksichtigen, welche von annähernd gleicher Dicke sind. Dies wird wesentlich durch den Umstand erleichtert, dass bei richtiger Technik die Kulturen ohnehin stets von annähernd derselben Dicke sind und deshalb die Werte des Flächenwachstums allein ein Maass für das wirkliche Wachstum sind. In diesem Zusammenhang ist es besonders nötig, hervorzuheben, dass die Grösse des ursprünglichen Gewebestückes von Einfluss auf die Flächenausdehnung des neuwachsenden Gewebes ist. Es zeigte sich nämlich, dass die neuen Zellen weiter wegwandern von einem grösseren Gewebefragment als von einem kleineren, eine Erscheinung, die sich wahrscheinlich durch den Einfluss gewisser Zersetzungsprodukte auf die Zellwanderung und durch den grösseren Gehalt an solchen Zersetzungsprodukten in einem grösseren Gewebestück erklären lässt. Daraus ergeben sich schliesslich die folgenden Punkte als wichtig für die Versuchsanordnung in den obigen Experimenten. Erstens ist es nötig, annähernd gleich grosse Gewebestücke zur Anlage der Versuchs- und Kontrollkulturen zu verwenden. Zweitens ist es mit Rücksicht auf die Wichtigkeit der Sauerstoffversorgung von Bedeutung, dass die Gesamtmenge des Mediums in jeder Kultur die gleiche ist und dass der Mediumtropfen in beiden Kulturen so genau wie möglich dieselbe Fläche einnehme. Die letztere Maassregel verbürgt, dass, nachdem das Gewebestück zu Boden gesunken und das Medium geronnen ist, in beiden Kulturen eine gleich dicke Schichte von Medium die Gewebestücke von dem Sauerstoff der Umgebung trennt.

Es muss nun zunächst unser Bestreben sein, die Methoden für eine exakte quantitative Messung der Resultate weiter zu vervollkommen: denn niemand wird daran zweifeln, dass sich einem quantitativen Studium der Gewebekulturen eine nahezu unbeschränkte Zahl von Problemen und Aufgaben darbietet. In dieser

Beziehung hat ja bereits die Erfahrung gelehrt, dass verschiedene experimentelle Bedingungen, besonders biochemischer Natur, die Wachstumsgrösse bedeutend beeinflussen können und dass das Wachstum der Zellen von gewissen Substanzen abhängig ist. Andererseits jedoch ist auch die qualitative Seite keineswegs zu vernachlässigen. Denn wir haben uns bereits davon überzeugen können, dass geänderte Versuchsbedingungen (besonders physikalische) auch die morphologische Struktur und die Gestalt der Zellen zu ändern vermögen, wie dies die Versuche von LEO LOEB, ROSS G. HARRISON und E. UHLENHUTH gezeigt haben.

Zahlreiche neue biologische Probleme haben in den letzten Dezennien die Aufmerksamkeit der Forscher erregt und viele davon eine bedeutende Förderung erfahren. Man bediente sich zu ihrer Erforschung besonders der einzelligen Organismen und früher Stadien mehrzelliger Tiere, wie der Eizelle und früher Larvenstadien. Eine grosse Menge grundlegender Lebenserscheinungen, wie Befruchtung, Zellteilung, Entwicklung der Organe, Polarität und Regeneration, nahmen eine erhöhte Bedeutung an, wurden unserem Verständnis näher gerückt, als sie im Lichte der physiologischen und physikalischen Chemie betrachtet wurden und die Ergebnisse dieser Studien machen bereits einige der interessantesten Kapitel biologischer Forschung aus (künstliche Befruchtung, antagonistische Salzwirkung, Membrantheorie). Und nun da wir im Besitze der Gewebekultur sind, scheint sich eine grosse Zukunft vorzubereiten für die Erforschung der Frage, ob und in welcher Ausdehnung diejenigen Gesetze, welche für die Lebenserscheinungen der einzelnen Lebewesen gelten, auch auf die isolierte Gewebezelle der höchst organisierten Tiere Anwendung haben, in wieweit die Eigentümlichkeiten der einzelnen Zellen vom Gesamtorganismus abhängen und in wieweit sie für die Zellen als solche charakteristisch sind. Diese Fragen stehen in engster Beziehung zur Physiologie und Pathologie der Zelle und müssen notwendigerweise wesentlich zur Klärung dieser Gebiete beitragen. Wir wissen sehr wenig von den Gesetzen, welche bei der Zelldifferenzierung, inneren Sekretion, Etiologie der pathologischen Neubildung, Immunität, Anaphylaxie und parenteralen Ernährung eine Rolle spielen. Alle diese Probleme würden eine weitere Erklärung erfahren, wenn es offenbar würde, in welcher Beziehung der »Elementarorganismus« (VIRCHOW) dem einzelligen Lebewesen gleicht, inwiefern er von diesem verschieden ist und inwiefern er von dem

Gesammtorganismus unabhängig ist. Diese Fragen würden in bedeutendem Maasse auch zur Erklärung der in den höheren Organismen, in den Zellstaaten, wirkenden Gesetzmässigkeiten beitragen. Nehmen wir, um nur ein Beispiel anzuführen, die normale Physiologie; hier kann die Gewebekultur zu grossem Vorteil verwendet werden. Es stösst auf keinerlei Schwierigkeiten, Respirationsversuche mit isolierten Gewebezellen vorzunehmen, ein Versuch, der bereits im Gange ist. Ebenso leicht ist es, mittels der Gewebekultur Stoffwechselversuche und Versuche über parenterale Verdauung anzustellen, wie sie heute von mehreren Forschern zwar angestrebt, aber wegen Mangels einer geeigneten Methode bisher noch nie durchgeführt wurden (ABDERHALDEN, HENRIQUES). Und eine ähnliche Anwendungsmöglichkeit liegt für die Gewebekultur auch auf anderen medizinischen Gebieten vor. Dass bisher so erstaunlich wenige Probleme mittels der Gewebekultur in Angriff genommen wurden, ist nicht auf Rechnung einer Unzulänglichkeit derselben zu setzen, wie aus dem oben gesagten wohl ohne weiteres klar sein wird. Im Gegenteil, es kann keine Frage sein, dass die Methode der Gewebekultur die direkteste und in vieler Beziehung die einfachste ist; sie ist in hohem Grade analytisch, wo andere Methoden nur mühsame synthetische Behelfe darstellten.

Drei grosse Forschungsgebiete der Pathologie sind mittels der Gewebekultur zugänglich:

1. Pathologisch-histologische Fragen (Zelldegeneration, Infiltration verschiedener Natur, abnormale Zellteilung, pathologische Zellgebilde wie Riesenzellen und schliesslich die Geschwülste).

2. Immunität (Zellimmunität im Sinne von Immunität der tierischen Zelle gegen andere Zellen desselben oder eines anderen Organismus, wie LAMBERT sie in Gewebekulturen zu beobachten Gelegenheit hatte; Immunität gegen Bakterien).

3. Gewisse Infektionskrankheiten, besonders diejenigen, bei welchen intrazelluläre Bildungen auftreten, wie Rabies, Vaccinia, Fleckfieber.

Mehrere Forscher, wie CARREL, BURROWS, LAMBERT und HANES haben bereits begonnen, solche Fragen der Gewebekultur zu bearbeiten und ihre Arbeit hat bereits nennenswerte Ergebnisse zu Tage gefördert. LAMBERT und HANES konnten durch Verwendung von Lycopodiumsporen die Bildung von Riesenzellen beobachten, CARREL, BURROWS, LAMBERT und einige

andere Forscher machten interessante Beobachtungen an kultivierten Neoplasmen. CARREL und ISGEBRIGTSEN zeigten, dass Knochenmarkzellen des Meerschweinchens Antikörper zu erzeugen vermögen, wenn dem Kulturmedium Antigene beigefügt werden.

Werfen wir einen Rückblick auf das Gesagte, so können wir uns nicht den Eindruck verschliessen, dass der Gewebekultur ein weites Feld offen steht und dass wir mit ihrer Hilfe in zahlreich bis jetzt noch dunkel gebliebene Probleme der Biologie und Medizin werden eindringen können. Im Vorangehenden habe ich versucht, einerseits einige der wichtigsten Fragen zu erörtern welche mittels der Gewebezüchtung bereits gelöst wurden, andererseits diejenigen Probleme aufzuzeigen, die in Angriff zu nehmen es die zukünftige Aufgabe der Gewebekultur sein wird.

Glycosuria of Pregnancy and the so-called Renal Diabetes¹

by

KETIL MOTZFELDT. M. D.

Kristiania, Norway.

Benign glycosuria are conditions which in recent years have attracted steadily increasing attention. As a correct recognition of them is of the utmost importance, I propose to give an account of 3 cases.

Case I. C. S., a woman, 26 years of age. Has an uncle who suffers from diabetes; otherwise healthy relatives. She herself has passed through the usual children's complaints and has often been troubled by rheumatism. Otherwise healthy. Her first child was born in Java, 1919; on that occasion her urine was found to contain sugar. After living for a month on strict diet she was allowed ordinary food by her physician. At the beginning of March 1921 she consulted a physician in Holland, she was then in the 7th month of pregnancy and her urine was again found to contain sugar. Strict diet.

At the end of March she was referred by Dr. JAN HORN to me for treatment. She felt tired after her journey, but not ill. No subjective symptoms of diabetes. She had not kept to diet during the preceding days. The urine contained 0.8 per cent of sugar. Alb. \div , Gerhardt \div , fermentation test repeatedly gave a positive result, whilst check tests with a 1 % solution of lactose did not ferment. Rubner's reaction doubtful. It was not possible to prove the formation of ozonon. Polarimetrically the urine appeared to contain exactly the same quantity of sugar before and after inverting with 1 % Hel for half an hour in a water-bath (Dr. P. W. K. BÖCKMAN). Blood-sugar: 0.09 %. After remaining on diabetes-diet for three days,

¹ Paper read at the Society for internal medicine, Kristiania, may 15 1922.

with the addition of 100 grms of bread and 250 cems of milk, the average urine for 24 hours contained 0.6 % sugar. Gerhardt's reaction, however, had become positive.

200	grms bread:	diuresis	12000 cem,	0.6 % sugar	Gerhardt +	:
300	"	:	"	15000 cem,	0.5 % sugar	:

She was then placed upon ordinary mixed diet, only sugar being prohibited. The urine was checked once a week. It constantly contained sugar, from 0.2 % to 0.7 % Alb. : the whole time.

On May 14th, 14 days too early, she gave birth to a child which weighed 2300 grms. Catheter-urine post partum: 0.3 % sugar. Gerhardt +. The excretion of sugar remained unchanged during the first 5 days after the confinement. On the 6th day, sugar :. Carbohydrate tolerance was tested one month post partum. After 50 grms of glucose by the mouth: sugar :. 5 hours tests.

After 100 grms glucose: sugar, traces in 4th hour (bodily weight 59 kilos). She was advised to refrain from eating sugar and to have her urine examined twice a year. I have not seen her since, as she has returned to Java.

We have thus before us a case of mild glycosuria, which appeared during two successive pregnancies of a patient, amongst whose nearest relatives there has occurred one case of diabetes.

The differential diagnosis between a glycosuria of pregnancy and an incipient, true diabetes, is connected with great responsibility and is by no means easy. First and foremost it is a question of deciding whether the sugar excreted is glucose or lactose. A lactosuria is of course devoid of any importance. It usually first appears at about the time of parturition; it is said, however, occasionally to appear several months ante partum.

If the sugar is verified as glucose it is necessary to take a standpoint to the diagnosis out of regard to dietetic treatment. I do not propose to enter here upon the relationship between pregnancy and true diabetes. In Norway it has been dealt with by GEELMUYDEN. The following factors supported the diagnosis glycosuria of pregnancy in the preceding case: 1. The normal blood-sugar. 2. The circumstance that the excretion of sugar was independent of the carbo-hydrate content of the diet. 3. That the patient did not exhibit other symptoms of diabetes.

All these three circumstances, however, may undoubtedly occur in slight, incipient cases of diabetes. This point is specially emphasised by v. NOORDEN. The marked tendency to ketonuria made me even more uncertain. This factor, however, need not be made of decisive importance, for it is an old experience that pregnancy, even without glycosuria, disposes towards the for-

mation of keton. According to PORGES and NOVAK this acidosis of pregnancy evinces itself by, inter alia, the circumstance that the tolerance for abstinence from carbohydrates is less than with the non-pregnant. Both in normal individuals and in diabetes-patients, 100 grms of bread will as a rule be sufficient to prevent ketonuria. During pregnancy, however, ketonuria often occurs, as in my case, with this moderate restriction of carbohydrates. Thus an entirely certain diagnosis cannot be made as long as pregnancy lasts. It is not until the glycosuria has disappeared post partum that the diagnosis is certain.

The first account of glycosuria during pregnancy is due to BLOT in 1856. Regarding frequency, accounts vary very much, as will appear from the following table:

CRON	4	per cent
HIRSCHFELD	10	» »
REICHENSTEIN	12	» »
STOLPER	18	» »
LUDWIG	22	» »
LEPINE	40	» »
BROCARD	50	» »

These figures, however, are of minor importance, because to a large extent they also comprise occurrences of lactosuria. As a rule, the glycosuria of pregnancy does not evince itself until the latter part of pregnancy; it has, however, been observed as early as in the second month. A reduced carbohydrate tolerance is found far more frequently than glycosuria; a number of authors state that 67—86 % of all pregnant women have glycosuria after 100 grms of glucose. This reduced tolerance has even been stated to be an early sign of pregnancy. FRANK and NOTHMANN consider that this test is positive even 2—3 weeks after conception. SEITZ and JESS, however, have been unable to confirm this statement.

In glycosuria of pregnancy the excretion of sugar usually keeps comparatively low, under 1 %, as in my case. Most writers demand that no other symptoms of diabetes shall occur. Some maintain, however, that the condition may be connected with slight symptoms of diabetes.

Regarding the pathogenesis, there have been many theories. The complaint has been put in connection with the endocrine glands; the stimulating effect of pregnancy upon hypophysis and thyroidea may conceivably produce glycosuria. Attention

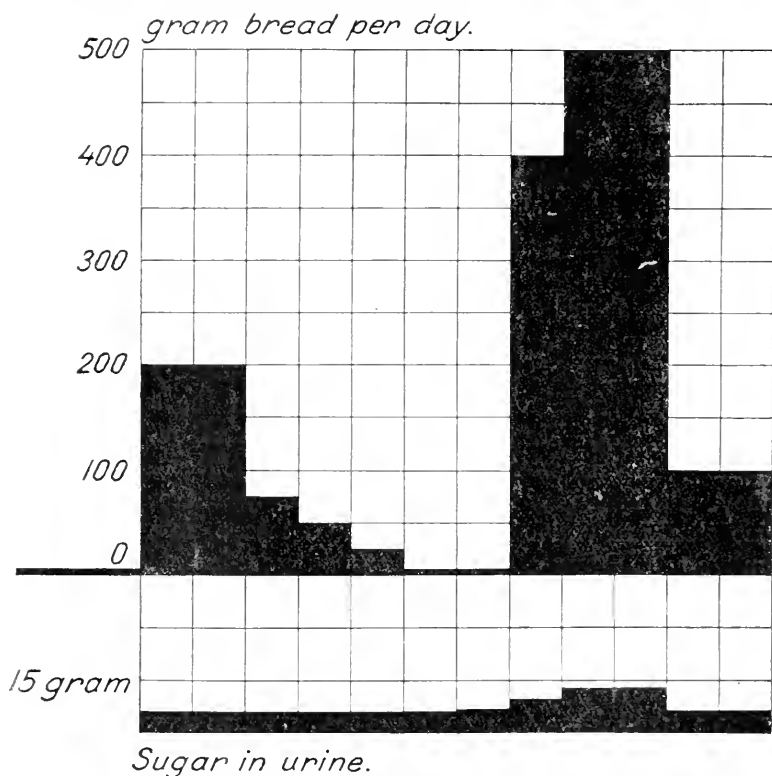
has also been drawn to the liver. Since during pregnancy alimentary laevulosuria can frequently be demonstrated, that condition has partly been regarded as an expression of a slight insufficiency of the liver. There would thus only be a difference of degree between the liver complaint in that condition, and the »pregnancy liver» which is found in serious toxicoses of pregnancy.

In recent years special attention has been paid to the similarity of the so-called renal diabetes. The glycosuria of pregnancy has been regarded as a result of the increased permeability of the kidneys for sugar. The condition, however, is scarcely so simple. As stated immediately above, there frequently occurs at the same time a defect in the metabolism of fatt, which evinces itself in an increased tendency to kekonuria. This appears to show that during pregnancy there occur radical changes in the *entire* metabolic process.

Glycosuria should doubtless be regarded as one link in a series of the general changes which the organism undergoes during pregnancy. The basis of these changes is presumably the effects of endogenous products of metabolism upon the sympathetic nervous system. HIRSCHFELD has also pointed out that it is especially nervous women who contract the glycosuria of pregnancy. The inter-play between the nervous system and the endocrine glands may give rise to many hypotheses. In this connection VON NOORDEN mentions both a hyper-irritability of the chromaphine system and a »thyreotoxic pancreas-insufficiency». For the present we must be content with the vague idea »*increased sympathicotonus*». The prognosis is stated to be absolutely good. There is no evidence to show that this condition passes into diabetes. FOSTER, however, mentions a case in which there was found transitional glycosuria during two pregnancies; during the third pregnancy there also appeared slight symptoms of diabetes, and the sugar did not disappear from the urine after parturition. In one of JOSLIN's patients a regular diabetes developed 9 years after glycosuria of pregnancy. But these rare exceptions scarcely suffice to disturb the ordinary assumption that the prognosis is quite good.

Case II. University Clinic med sect. B. J. Ø. a man, 27 years of age (presented before the Medical Society of Kristiania Sept. 15th 1920.) Healthy family. He had previously always been in good health, but during the past six months or so he had been rather neurotic. Had been troubled with vomiting every morning, slept badly, and in ge-

neral felt tired and had little inclination for work. It was especially the vomitings which led him to consult a physician. He thought they were of a nervous character. He stated that the causes of his nervousness were worry and anxiety in connection with business matters. There had been no symptoms of diabetes; glycosuria was a chance discovery. His gastric juice lacked Hcl., but otherwise there was nothing noticeable at the objective examination. The



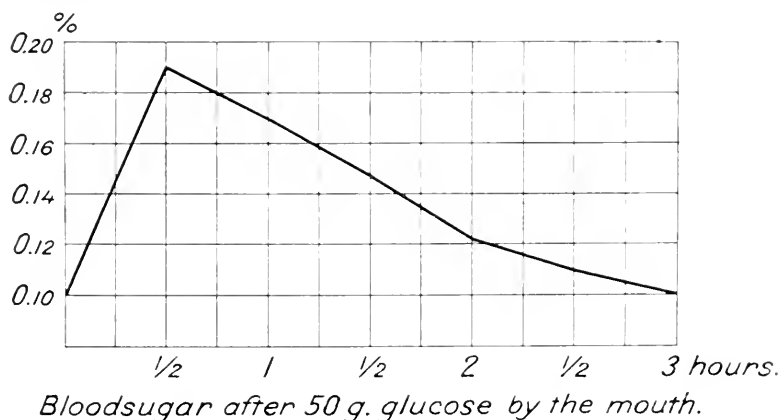
Curve I.

morning urine was at times free from sugar, but the 24 hour urine constantly contained small quantities of sugar. By fermentation and the formation of ozazone it was identified as glucose. The excretion of sugar was relatively independent of the carbohydrate content of the diet, as will appear from Curve I.

Thus the glycosuria did not disappear with an entirely carbohydrate-free diet, and it remained between 0.2 and 1.0 per cent throughout the whole period of observation, i. e. 12 days. The blood-sugar exhibited quite normal values (0.9 % and 0.10 %). Its oscillation after 50 grms of glucose by the mouth will be seen from Curve II.

The blood-sugar thus rose somewhat higher than normally, and remained at a higher level for a somewhat longer time than in normal individuals. Diuresis: 1200-1600 ccms. Urine from his parents and 4 brothers and sisters was free from sugar.

He was discharged from the hospital with instructions to refrain from eating sugar, but otherwise to live on an ordinary mixed diet. He was also instructed to have his urine examined twice a year. In March 1921, 9 months after he left the hospital, I again saw him. He then stated that the cause of his worry had disappeared. He felt quite healthy, slept well, never vomited, and had increased in weight by several kilos. His urine was free from albumen and sugar. *Carbohydrate-tolerance* (100 grms of glucose: trace of sugar during the first hour of testing. Otherwise sugar :.



Curve II.

February 1922: In perfect health. Alb. : : sugar : . *Blood-sugar* 0.09 %. Weight 74 kilos. *Carbohydrate-tolerance* (1 gm. glucose per kilo of bodily weight): sugar : in the 5 succeeding hours.

Since KLEMPERER in 1896 described the renal type of diabetes for the first time, this rare condition has been the subject of numerous works. Like KLEMPERER, LÜTHJE considered that the disease was conditional upon an affection of the kidneys, and NAUNYN was of the same opinion. However, in most of the cases reported there have existed no demonstrable signs of renal affection. But the diagnosis in many of the older cases was not quite certain. Thus in his large monography of 1913, ALLEN recognises only 2 of the hitherto published cases as raised above criticism. (BÖNNINGER and TACHAU). After simpler and more certain methods of blood-sugar determination have been introduced into

the clinique, there exist a numbr eof cases from recent years that are proof against criticism.

The requirements for the diagnosis are thus as follows:

1. Glycosuria with normal glycæmia.
2. Little or no re-ation between glycosuria and the supply of carbohydrates.
3. No symptoms of diabetes.
4. The condition must not later on develop into diabetes.

SALOMON, and after him GRAHAM, attempted to extend the diagnosis. They rejected the term renal diabetes and wish to replace it by *diabetes innocens*. In this they also include benign cases with slight hyperglycæmia, even if the excretion of sugar can to some degree be influenced by dietetic treatment.

There is a danger in this, as the base of the diagnosis is removed, and the boundary between it and true diabetes are swept away. The name »innocens», however, offers one advantage, viz. that it is quite neutral. The term »renal» is of course merely a name whereby we endeavour to conceal our ignorance concerning the real pathogenesis. It is probably more than doubtful how far the intermediary carbohydratemetabolism in these cases is quite intact. The complaint is scarcely conditional solely upon deficient renal function, a »leakage» in the renal filter. The usual explanation of these remarkable cases of glycosuria is that the threshold value of the blood for glucose is abnormally low, lower than the normal values for blood-sugar. Sometimes there may even occur a marked hypoglycæmia. MARSH reported a case recently in which there was glycosuria with a blood-sugar of 0.40 %. Thus the threshold must then lie below that figure.

If we return to the case just mentioned, we see that it fulfils all the requirements for the diagnosis »renal glycosuria». The further course is of special interest, for the renal glycosuria is usually a lasting condition, whilst in the patient concerned it was transitory. From the result of the carbohydrate tolerance tests he must now be regarded as a quite normal individual. A course such as that in this patient has probably never previously been described.

During his stay in hospital in 1920, his threshold was presumably about 0.09 %. It cannot have been very much lower, for sometimes his urine was quite free from sugar in the morning. It cannot definitely be stated how high it is now because I had no opportunity of following the increase of blood-sugar at the

last two carbohydrate-tolerance tests. In normal individuals, however, the blood-sugar at such tests usually rises to about 0.15 %, often higher. The lowest figure found by HAGEDORN in the case of men with 1 gm of glucose per kilo of bodily weight, was 0.13 per cent. In any case it is clear that the patient's threshold has now quite a different position to that which it had 1¹/₂ years ago.

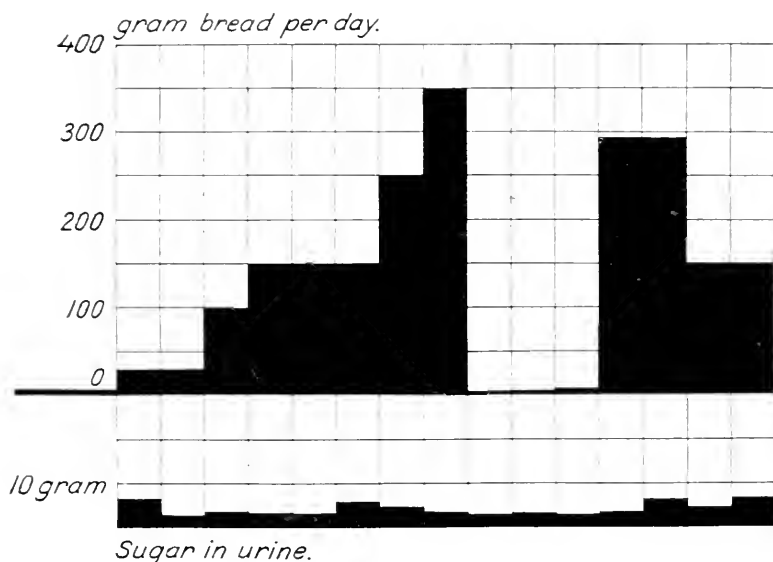
As is well known, opinions differ greatly regarding the constancy of the threshold. FABER and NORGAARD maintain that the threshold in one and the same individual is a fairly constant quantity — an individual peculiarity. On the other hand, AMBARD considers that the threshold is a mobile and extremely variable quantity. I too have seen the latter several times in the treatment of diabetes with hyperglycæmi. HAGEDORN has had the same experience.

What then can be the reason why the threshold in this patient is altered? The history of the case indicates that the influence of the nervous system has been of importance. The large part played by nervous factors in the treatment of ordinary diabetes is of course well known, and as regards renal diabetes the condition of the nervous system has been emphasized by several authors as a factor of the pathogenesis.

It is generally assumed that the nervous system acts upon the carbohydrate-metabolism via sympathicus by a stimulation of the chromaphine system. The glycogene is mobilized, and gives rise to hyperglycæmia with the consequent glycosuria. This is the usual explanation of the common, brief cases of glycosuria of nervous origin, whether they are emotional or post-traumatic. As far as I can see, however, we do not possess many determinations of blood-sugar in that kind of glycosuria. Hyperglycæmia, however, did not occur in our patient. I therefore believe that there is reason to assume that his nervous system has acted in another manner. It may have acted in the same way as *phlorizin*, — viz. by *lowering the threshold*. This genesis with glycosuria conditional upon nerves has received little attention, and deserves closer study. Thus presumably in the case before us we also stop at the conception: »increased sympathicotonus».

Case III. City Hospital VIII Section. *G. M., a mechanic, 36 years old.* Healthy family. He had hitherto been healthy, until in Aug. 1920 he was assaulted and received a blow on the head. He was treated

in the surgical section at Ullevaal, where he lay unconscious for 2 days after the trauma. On that occasion his urine was not examined for sugar. After this accident he was often troubled by head-ache and pains in his right temple. By degrees, also, he became more and more neurotic. In June 1921 he began to feel tired and inert; at the same time there appeared thirst and polyuria. He lost 10 kilos in weight. Seven weeks before his arrival at the hospital he had been treated for diabetes without it being possible to render his urine free from sugar. He was treated in the VIII section of the City hospital, from Sep. 27th 1921—Jan. 15th 1922.



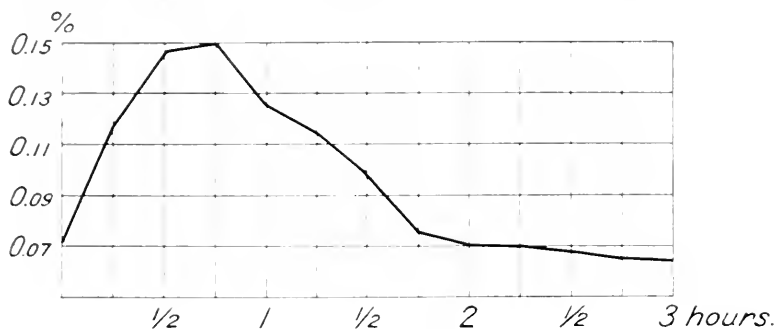
Curve III.

He was a small and rather thin man; weight 50 kilos. There was nothing specially noticeable on physical examination. His complaints were of a purely neurotic character, chiefly of smarting pains and burning sensations, sometimes in his back or under his heels. Neurological examination revealed normal conditions. During his stay at the hospital he had constant glycosuria, but no other subjective or objective symptoms of diabetes. Never ketonuria. It was not possible to influence his glycosuria by means of bromides or opium. It was practically speaking independent of the carbohydrate content of the diet, as will appear from the graphic representation. (Curve III.)

During that period the only food containing carbohydrates that he received was bread, and the excretion of sugar in the urine varied

from 0.1 % to 0.5 %. The diuresis varied from 1200 to 2700 cems. His morning urine constantly contained sugar, but after a 24 hours' fast his urine was free from sugar. With a low-protein diet free from carbohydrates it was also possible to achieve a brief aglycosuria. A determination of blood-sugar was made 7 times during his stay in hospital. The values were as follows: 0.06, 0.07, 0.07, 0.07, 0.08, 0.07, 0.07. As in the preceding cases, all these determinations were made in the morning before breakfast, by HAGEDORN and NORMANN-JENSEN's method.

Carbohydrate charging. By charging with glucose (1 gram. per kilo of bodily weight, dissolved in 10 ccm. of water per gram fasting in the morning), the blood-sugar showed the following condition:



Bloodsugar after 50 g. glucose by the mouth.

Curve IV.

Thus the blood-sugar did not rise higher than in normal individuals and after 1¹/₂ hours the values were once more within normal limits. After charging, the excretion of sugar in the urine rose to 2.5 %. After the lapse of 2¹/₂ hours the urine contained 0.5 % as before charging. In all, he excreted 5.5 grms of sugar, i. e. quite 10 % of the amount of sugar he had received per os. After he has left the hospital I have seen him occasionally. He feels well and performs his daily work without difficulty. He lives on a diabetes-diet with the addition of vegetables and 100 grms of bread per day. His urine as before contains 0.3—0.5 % of sugar. No clinical symptoms of diabetes.

As regards first of all the causes, there are in the present case no certain data, for his urine was not examined before he showed symptoms of diabetes. Yet seen in connection with the preceding case it seems probable that there is a connection between his diabetes and traumatic neurosis. In traumatic neurosis, especially after trauma of the head, glycosuria is of course very commonly

found, but, it is true, of a transitory character. In this connection it is of interest to call to mind a case reported by ALLEN, WISHART and SMITH: There appeared in a young soldier a typical renal diabetes in direct consequence of «a tremendous shock and trauma». According to the three authors, this case is unique in medical literature.

Then as to the diagnosis. This case also fulfils the first two conditions which are made for the diagnosis renal diabetes: the blood-sugar curve after charging with carbohydrates also shows a course like that in normal individuals. But, he had previously presented undoubted symptoms of diabetes. Our patient must therefore be regarded as situated on the point of transition between renal and true diabetes. Several similar transitional cases have previously been described, amongst others by BEGTUP, JACOBSEN and HOLST. A very interesting case was recently reported by LANGDON BROWN: At the examination for life insurance of a man 38 years of age, without symptoms of diabetes, glycosuria was found. Blood-sugar 0.04 %. Diagnosis: renal diabetes. One year later he showed symptoms of diabetes: hyperglycæmia was then found. This and similar cases warn us to be careful about making the diagnosis renal diabetes. On the whole it is certainly doubtful whether we are justified in maintaining any sharp line of demarcation between renal and true diabetes. BERGMARK goes so far as to deny that renal diabetes exists at all. GRAM goes to the other extreme. He maintains that there is an equally great distance between renal and real diabetes as between diabetes mellitus and insipidus. In his opinion renal diabetes never passes into true diabetes. — a very dangerous doctrine. Neither of these two extreme points of view can be maintained any longer. The renal type of diabetes is a diagnosis which we need in the clinique in order to designate these remarkable cases of benign glycosuria.

As already mentioned when discussing the glycosuria of pregnancy, there exist, however, no real decisive data for the diagnosis. Amongst the criteria that have been laid down, the last — that the condition does not subsequently develop into diabetes — is beyond doubt the most reliable. Amongst the older cases there are very few of which the subsequent fate is known, and in the more recent and better investigated cases the period of observation has as a rule been comparatively short. It is therefore

for the present safest to be reserved both as to diagnosis and prognosis. Cases must be followed for decades before we can be quite certain that they are absolutely benign. The future alone can show how many cases will stand the test of time. The time is not yet ripe to draw practical conclusions e. g. with regard to the estimation of these patients' position in applying for life insurance. This point of view is maintained by, amongst others, v. NOORDEN and JOSLIN.

The next question is then, whether the pathogenesis in the renal type is different to that of real diabetes. We know that many people may have lived all their lives as «latent diabetics», (SHERILL) — with a reduced tolerance for carbohydrates. This condition is mentioned by ERRINGER and HESS as one of the many unreliable signs of «sympathicotonus». If nothing extra occurs, they need never have any manifest diabetes. From this there is *perhaps* only one step on to renal diabetes. As mentioned above, the first three of the criteria laid down may also be found in incipient cases of true diabetes. It is therefore quite possible that in reality the renal type represents quite slight cases of true diabetes without progressive tendency. They remain at the point of transition between latent and manifest diabetes throughout life. If this condition is due to an anatomical affection of one of the diabetogenous organs, it may conceivably be checked at a very early stage in its development. We may thereby seek to explain the lacking tendency to progression. It is thus scarcely necessary for the pathogenesis to be different in the two types of diabetes.

A few words must also be said regarding treatment. As long as we have no very great experience to rely upon, it is not advisable to allow these patients to live entirely upon ordinary diet. It is safest to restrict the carbohydrates to some degree. But of course we must give up making the urine free from sugar.

LEWIS and MOSENTHAL attempted by means of calcium chloride to reduce the permeability of the kidneys to glucose. The result was negative.

How a case of this kind can be wrongly treated through inadequate diagnosis has recently been mentioned by JOHN. A «chance» glycosuria was found in a young girl, 18 years of age. She was made the subject of energetic treatment with fasting and very restricted diet. After the lapse of 1 months she was both anæmic

and cachectic, reducing in weight from 55 to 28 kilos! The glycosuria, however, remained unaltered, for it was found that she suffered from a renal type of diabetes.

Renal diabetes is doubtless a rare condition, but to judge from the numerous cases which have been reported in recent years it is scarcely of such rare occurrences as was formerly assumed. However, there still prevails much vagueness in this matter, and an extended knowledge of the benign glycosuria will therefore be awaited with great interest.

In conclusion, I desire to offer my sincere thanks to Professor P. F. HOLST, and to Dr. L. NICOLAYSEN, Senior Physician, for permission to make use of the records of Cases II and III in the present paper.

Bibliography.

- ALLEN, Glycosuria and diabetes. Boston 1913. ALLEN, WISHART and SMITH, Three cases of 'renal glycosuria'. Arch. intern. Medie. 24, 1919, 523. AMBARD, Physiologie normale et pathologique des reins. Paris 1920. BAILEY, Renal diabetes. Am. Journ. Med. Sc. 157, 1919, p. 221. BEGRUP, Et tilfælde av diabetes. Ugeskr. f. læger. 1916, 857. BERGMARK, Finnes det någon renal diabetes i klinisk mening. Upsala läkarselsk. förhandl. 1915—16, 161. BLOT, Compt. rend. Soc. de Biol. 1856. Ref. NOVAK, PORGES, STRISOVER. BROCARD, Semaine medicale. 1898, 486. Ref. v. NOORDEN und KAMINER. BÖNNINGER, Beitrag zur Frage des Nieren diabetes. Deutsch. med. Woch. schr. 1908, 780. CRON, Glycosuria in pregnancy. Am. Journ. obstetr. and gynae, I. nr. 3, 1921. Ref. Presse medicale 1921, 491. EHRET, Beitrag zur Kenntnis des sogenannten Schwangerschaftsdiabetes. Münch. med. Woch. schr. 1911, 897. ENGSTRAND, Studier över blodsockret vid diabetes mellitus. Sv. läkarsällsk. förhandl. 1915, 181. EPPINGER and HESS, Vagotonia, a clinical study in vegetative neurology. Nervous and mental disease Monograph. New-York 1915. FABER and NORGAARD, 2 tilfælde av kronisk renal glycosuria. Bibl. f. læger, 1920, 1. FABER and NORGAARD, Taerskelværdien hos diabetikere bestemt under faste. Bibl. f. læger, 1920, 53. FABER and NORGAARD, Cyklisk glycosuri av renal type. Bibl. f. læger, 1921. FOSTER, Diabetes mellitus, 1915. Ref. JOSLIN. FRANK und NÖTHMANN, Ueber die Verwertbarkeit der renalen Schwangerschafts-glycosurie zur Frühdiagnose der Schwangerschaft. Münch. med. Woch. schr. 1920, 1433. GALAMBOS, Ueber den renalen diabetes. Deutsch. med. Woch. schr. 1914, 1301. GEELMUYDEN, Diabetes og graviditet. N. magaz. f. lægev. 1914, 1147. GOTO and

KUXO, Studies on renal threshold for glucose. Arch. int. Medic. 27, 1921, 224. GRAHAM, Diabetes innocens. Quart. Journ. Medic., X, 1917, 245. GRAM, Glycosuria. Diabetes renalis. Hospit. tidende 1915, 329. HAGEDORN, Om terskelværdien for glycosuri. Ugeskr. f. læger, 1919, nr. 45. HAGEDORN, Undersøgelser vedrørende blod-sukkerregulationen hos mennesket. Kbh. 1921. HAGEDORN and NORMANN-JENSEN, Om kvantitativ bestemmelse af minimale glucosemængder særlig i blod. Ugeskr. f. læger, 1918, nr. 31. HANSEN, KLAUS, Glycosuri, ketonuri og diabetes i svangerskabet. Med. Revue, 1915, 236. HIRSCHFELD, Schwangerschaft und Zuckerkrankheit. Berl. klin. Woch. schr. 1910, 1053. HOLST, Et tilfælde af glycosuri af kombineret natur. Ugeskr. f. læger, 1921, 1072. JACOBSEN, Undersøgelser over blodsukker indholdet hos normale og ved diabetes mellitus. Kbh. 1917. JACOBSEN, Forh. ved IX nord. kongres f. indre med., 1919. Acta med. scand., 1921. JOHN, Methods of Precision in the Diagnosis of diabetes. Journ. Am. Med. Assoc., 78, 1922, 103. JOHNSON, Beitrag zur Frage von dem Diabetes renalis. Acta med. Scandinav. LVI, 1922, 485. JOSLIN, Treatment of diabetes mellitus. Philadelphia and New-York, 1917. KLEMPERER, Ueber regulatorische glycosurie und renalen Diabetes. Berl. klin. Woch. schr. 33, 1896, 571. LANGDON BROWN, The sympathetic nervous system in disease. London 1920. LAURITZEN, Blutzucker bestimmungen bei Diabetikern und ihre klinische Bedeutung. Therapie der Gegenwart, 1915. LEPINE, Le Diabète sucré. Paris 1909. LEWIS, Renal Glycosuria. Arch. int. med. 29, 1922, 418. LEWIS and MOSENTHAL, Renal diabetes. Johns Hopkins Hosp. Bull. 27, 1916, 133. LEYTON, Negligible glycosuria. Practitioner 108, 1922, 113. LUDWIG, Wien. klin. Woch. schr. 1899, nr. 12. Ref. v. NOORDEN und KAMINER. LÜTHJE, Beitrag zur Frage des renalen Diabetes. Münch. med. Woch. schr. 38, 1901, 1471. MACLEOD, Physiology and Biochemistry in modern medicine. St. Louis, 1920. MAXN, Die Schwangerschaftglycosurie, eine Form des renalen Diabetes. Z. schr. f. klin. Medic., 78, 1913, 488. MARSH, Renal glycosuria. Arch. intern. Med., 28, 1921, 54. MOTZFELDT, Behandlung af diabetes. Norsk Magaz. f. lægevid., 1920, 249. MOTZFELDT, Diabetes innocens. Med. selsk. forhandl., 1920 (15/9). VON NOORDEN, Die Zuckerkrankheit. Berlin 1917. V. NOORDEN und KAMINER, Krankheiten und Ehe. II Aufl. Leipzig, 1916. NOVAK, PORGES, STRISOWER, Ueber Nierendabetes in der Gravidität. Deutsch. med. Woch. schr. 1912, 1868. NOVAK, PORGES, STRISOWER, Ueber eine besondere Form von Glycosurie in der Gravidität. Z. schr. f. klin. Med., 78, 1913, 413. PORGES, NOVAK, Ueber die Ursache der Acetonurie bei Schwangeren. Berl. klin. Woch. schr. 1911, 1757. REICHENSTEIN, Ref. GEELMUYDEN. RYSER, Der Blutzucker während der Schwangerschaft. Arch. f. klin. Med. 118, 1916, 408. SALOMON, Ueber den Diabetes innocens der Jugendlichen zugleich ein Beitrag zur Frage des renalen Diabetes. Deutsch. med. Woch. schr. 1914, 217. SALOMON, Weitere Erfahrungen über Diabetes innocens. Wien. klin.

Woch. schr., 1919. SEITZ und JESS, Ueber die Bedeutung der renaln Schwangerschaftsglycosurie für die Diagnose der Schwangerschaft. Münch. med. Woch. schr., 1922, 6. SHERILL, The Diagnosis of latent or incipient diabetes. Journ. Am. Med. Assoc., 77, 1921, 1779. STOLPER, Gynäc. Rundschau, 1913. Ref. v. NOORDEN und KAMINER. STROUSE, Renal glycosuria. Arch. intern. Medic., 26, 1920, 768. TACHAU, Beitrag zum Studium des Nierendabetes. Arch. f. klin. Med., 104, 1911, 448. UMBER, Ernährung und Stoffwechselkrankheiten. Berlin und Wien 1914.

Contributory to the question of Peristaltic Action in Capillaries.

By

ESKIL KYLIN.

»Hence the burden of the proof lies with those who look upon these gaps as contraction waves», says CARRIER¹ after having attempted to show that such peristaltic waves in capillaries as have been described by other workers are mere optical delusions.

By the following experiment, which is a very easy one to reproduce, I will here adduce a demonstration of the existence of these peristaltic waves.

A narrow (0.5 cm. wide) rubber band is wound with considerable tightness round a finger, — to get the best results the hand at this moment ought to be lifted at least to the level of the scult, — beginning at the proximal end of the last finger-joint and then continued to the base of the finger, in the way a bandage for varicose veins is laid on. By this means the blood is squeezed out of the part of the finger that has been tied round. The rubber band is then unwound from the base of the last phalanx until only a couple of turns remain at the base of the finger. These turns must, however, be left so tightly pulled as to completely shut off the blood stream from flowing into the finger.

From this process the finger has to a certain extent become anaemicized. The capillaries at the base of the nail may now

¹ The American Journal of Physiology, Vol. LXI, No. 3.

be examined by ordinary capillaroscopy, using LOMBARD's method. It will then be seen that the capillaries are narrower than normal, and also that they are fewer in number. It is clear that by the means employed the capillaries have been partly emptied of blood.

When the capillaries are further inspected, it will at first appear as if the blood stream in them had stopped. Presently, however, it can be seen slowly flowing, now in one capillary, now in another. Simultaneously may also be observed, now here, now there, how contractions alternating with expansions are taking place in the capillary walls. At times it may be noticed that a contraction causes a small gap in the blood column. The gap lengthens out, and the blood is driven before it out of the capillary, which sometimes becomes entirely, or in greater part, empty of blood, when it disappears. After a little while it will eventually become visible again, when it has become filled with blood. Now and again the blood stream in some individual capillary may also for long while remain apparently stationary.

These peristaltic waves mostly travel from the arterial to the venous branch, but sometimes they may also be seen going in the opposite direction.

It is indisputable that the blood can in this way be propelled through the capillaries even after the blood stream from the heart has been stopped. And it may be taken for a fact that the driving power is the capillaries themselves, which thus in a measure can be said to constitute a *peripheral heart*.

(From the University medical clinic Copenhagen. Prof. KNUD
FABER.)

On the standardization of hemoglobinometers and its importance for index calculation.

By

H. C. GRAM.

No point in modern clinical medicine perhaps shows such a confusion of terminology as the determination of the hemoglobin content of the blood, many authors talking very glibly of percentages without clearly stating the standard used.

The cause of this partly lies in that the hemoglobin is expressed in relative not in absolute terms, it being tacitly assumed, that there exists a «normal» hemoglobin-content of the blood, which may be called 100 %. Whatever the standard used all investigators have found that perfectly sound people will show widely varying amounts of hemoglobin, the variations in each sex being about 20 % and 30—40 % when both men and women are included. Also the average hemoglobin-content of women's blood lies some 10 % or more below that of men's blood.

The standardization of a hemoglobin-colorimeter may be carried out in many different ways:

1) One may examine a group of normal persons of one or both sexes calling the average or the maximum found 100 % hemoglobin.

This method is purely empiric and risky, inasmuch as if the standard should be lost by deterioration of the original apparatus, «all the king's horses and all the king's men» cannot reproduce the lost standard. No new group of men or women can be relied upon to have exactly the same colorimetric average.

This way of standardizing was originally adopted by SAHLI, though he has later modified his views.

2) One may compare the colorimeter with another type, which is considered more durable or reliable. In this way the standard stands and falls with that of the other instrument, so that the whole thing is a matter of shifting the responsibility to another maker. That is what is meant when authors talk about a colorimeter standardized to FLEISCHL-MIESCHER etc.

3) The third and better way is to standardize to some quality of the hemoglobin, which stands in a constant relation to its colouring power. If the technic used is irreproachable this is considered like building on bed-rock. The three »fixed» qualities of the hemoglobin are:

- 1) iron-content
- 2) spectrophotometric light-absorbtion
- 3) Oxygen capacity.

Nearly all authors (BUTTERFIELD, HÜFNER etc.) have found that there is a perfectly constant relation between these three qualities, so that a knowledge of one suffices to calculate the others.

When it comes to express these qualities in grammes of hemoglobin per 100 ccm blood it seems that the difficulties begin. It is necessary to work with pure hemoglobin solutions, which is an extremely delicate operation. Also it would seem that the technic for determining the three factors named will at times allow certain casual or worse still systematic errors.

In this way the various authors may sustain the fixed character of these qualities of the hemoglobin, while their results in terms of hemoglobin are different.

1. Iron-content of the hemoglobin:

MASING	1 g. Hb. contains	0.295	g. iron
BUTTERFIELD	» » » »	0.34	» »
LAPIQUE & GILARDONI	» » » »	0.29	» »
ZINOFFSKY & JAQUET	» » » »	0.34	» »
LAWROW	» » » »	0.45—0.49	» »

Some of these authors however base their calculations not upon the weight of the hemoglobin but upon a spectrophotometric determination of this value; in this way the responsibility is only shifted.

II. The spectro-photometric light absorbtion (HÜFNER, BUT-

TERFIELD, MASING) is made the fundament of many measurements, but even here one does not find a strict agreement (FRANZ MÜLLER). As remarked above the difficulty may not lie in the method itself but in the preparation and gravimetric determination of the pure hemoglobin solutions used.

III. The determination of the oxygen-capacity has been very widely accepted for standardization purposes. In most text-books it is stated that 1 gramme of hemoglobin binds 1.34 ccm oxygen. (reduced to 0° and 760 mm Hg).

If we do not consider the possible errors on the more recent methods, the statement of the text-books is not always supported by investigation:

MASING & SIEBECK	1 g. Hb. binds 1.19 ccm oxygen
BUTTERFIELD ¹	. . . » » » » 1.17 » »
NAEGELI	. . . » » » » 1.29 » »

(NAEGELI writes in his text-book that 90 (uncorrected) on the Sahli hemometer corresponds to an oxygen-capacity of 20 %. According to the spectrophotometric correction printed on the lid of the SAHLI-boxes 80 SAHLI corresponds to 13.8 g. hemoglobin, from which one may calculate the figure given above.)

In this place I shall only point out that these variations in my opinion need not be the result of the existence of various hemoglobins with a different specific oxygen-capacity, as supposed by BOHR. The cause of the divergent results may be sought in:

1) The preparation and gravimetric determination of the pure hemoglobin used by some observers.

2) Differences in the spectrophotometric standard employed by other authors.

3) Errors on the oxygen-determinations.

When in one way or another one has succeeded in expressing the colouring-power of the blood either in grammes of hemoglobin per 100 ccm blood or in terms of one of the fixed qualities of the hemoglobin, the old and ineradicable custom demands that the results should be expressed in percents of the normal. Since there is no hemoglobin-content which may be called normal to the

¹ This with a ferricyanide method. With a method avoiding the use of ferricyanide the same author came to the result 1 g. Hb. = 1.33 ccm oxygen.

exclusion of all other values, the arbitrary choice of the 100 % point made by the various authors has created still more confusion in the mind of the practitioners.

We now come to the question of the calculation of the colour-index, which rests on the perfectly true observation that there is in normal human blood a constant relation between the colouring power of the blood and its content of cells; any disturbance of this proportion is a very valuable diagnostic sign.

The ultimate cause of this fixed ratio in normal blood is, that the average of the volume¹ like the average of the diameter of the cells is nearly constant, and that the concentration of hemoglobin in the stroma of the corpuscles also is nearly constant. The actual calculation of the index is generally made on the assumption that normal blood will contain 5 millions erythrocytes per cmm when the hemoglobin-content is what we call 100 %.

The formula used is:

$$I. = \frac{x : y}{100 : 5} = \frac{x}{20y}$$

x being the hemoglobin-percentage in relative terms and y the number of red cells in millions per cmm.

This was said to hold good for the older type of FLEISCHL-MIESCHER hemometer standardized by the empiric principle, the index being 1 in normal persons.

For judging the results of our modern index-calculations, there is a crying need of exact and reliable information on one of two points:

1) What is the correlative values of hemoglobin in grammes per 100 ccm and the number of red cells in a normal blood?²

or if this cannot be answered.

2) How is the index as calculated by the above equation influenced by the relative hemoglobine percentages introduced by the various manufacturers of and inventors of hemoglobin-colorimeters?

When this last question is answered for a certain type of hemo-

¹ i. e.: $\frac{\text{volume of cells per cmm}}{\text{number of cells per cmm}} = \text{average volume of one red cell.}$

² according to MEYER & BUTTERFIELD this relation should be 16.9 g. Hb. in 100 ccm to 5 millions normal corpuscles per cmm. The cell-counts of these authors however are suspiciously low.

meter so that for instance 90 % is found to correspond with 5 millions normal cells, we may choose one of two ways:

a) we may cling to the old formula, keeping in mind that the normal index is 0.9, not 1.

b) we may introduce or 90 instead of 100 in the formula which then should be written

$$I. \quad \begin{array}{cc} x : y & x \\ 100 : 5 & 18y \end{array}$$

x and y having the same significance as before.

In this way the normal index may be kept at 1.

The old figures for the normal cell-content of human blood, viz. 4.5 millions for women and 5 millions for men, have been refuted by nearly all modern observers, which find large physiological variations fluctuating round a figure somewhat lower than 5 millions in women and considerably higher than 5 millions in men.

It is then for our purposes necessary to consider whether the different degrees of colour called 100 % Hb. by the various authors represent a maximum, a minimum or an average of the normal hemoglobin-content, and if it relates to observations on men or women:

I. Sahli apparatus.

If at first we observe the principles of the very wide-spread Sahli-hemometer, we find that the 100 % standard of this method is the average of a series of observations on a few very healthy young men living at some elevation over the surface of the sea. This may account for the fact — observed by SAHLI himself — that the 100 % on his hemometer represent a rarely attached maximum. NAEGELI in his handbook observes that 90 % SAHLI generally is found in a blood whose corpuscle-count oscillates round 5 millions per cmm. SAHLI himself latterly has preferred to call his hemometer percentages hemometer figures.

On the lid of the hemometer boxes it is stated that the hemometer number will average 80 in normal men and 70 in normal women.¹ It is then proposed to introduce the following corrections:

¹ Personally I find as does NAEGELI and MEYER & BUTTERFIELD that these averages are somewhat too low at least for the apparatus as it is delivered from the manufacturer nowadays.

$$\text{I. On men's blood: Hb. \% corr.} = \frac{x \cdot 100}{80}$$

$$\text{II. On women's blood: Hb. \% corr.} = \frac{x \cdot 100}{70}.$$

x being the hemometer number noted on the scale when an equality of colour is attained.

These corrections might give an idea of the percentic variations from the sexual average in a given case, but on principle it must be considered misleading, that the same corrected percentage represents various concentrations of hemoglobin according as the blood is derived from a male or a female subject. Worse still these corrected hemoglobin-percentages cannot be used for the calculation of the index, since the proportion between the hemoglobin-content and the cell-count is the same in both sexes. The size and hemoglobin-content of the corpuscles according to all experiences is the same in both sexes so that to the lower average hemoglobin-percentage in women there corresponds a lower average cell-count.

If we take the case of a man and a woman which both show a colorimetric Sahli-hemometer number of 90, both will have the same number of erythrocytes per cmm, say 5 millions.

The corrected hemoglobin-percentage for the man would be $\frac{90 \cdot 100}{80} = 112.5$ %, for the woman $\frac{90 \cdot 100}{70} = 129$ %. When we calculate the index in the usual way we get respectively for the man 1.125, for the woman 1.29.

On the lid of the SAHLI-box there is found another correction referring to the spectrophotometric method. It is stated that the hemometer number 100 corresponds to 17.3 grammes oxyhemoglobin in 100 ccm blood (or 80 = 13.8 grammes). This however is a wholesale factory correction, which is not always too reliable. For the purpose of calculating the index this correction is without value, so long as we do not know the corresponding values of the cell-count and the weight of hemoglobin in 100 ccm. blood.

II. Haldane apparatus and Haldane standard.

A seemingly better principle was introduced by HALDANE for the standardisation of his CO-hemometer, where 100 % Hb. on the scale means that the blood examined has an oxygen capacity

of 18.5 %. This standard was established on the fact that there was found a constant relation between the oxygen-capacity and the colour of a blood-specimen (HALDANE & LORRAIN SMITH, MORAWITZ & ROEMER, MASING & SIEBECK, MARIE KROGH).

In order to see what HALDANE'S 100 % = 18.5 % O₂ means practically we have to resort to the original experiments carried out by HALDANE and his collaborators.

On 14 normal men HALDANE & LORRAIN SMITH had determined the oxygen-capacity of the blood by the ferri-cyanide method with the following results:

14 normal men.

	Oxygen- capacity found	Hb. % calculated ¹
Maximum	20.9 %	113
Minimum	16.0	86
Average	18.5	100

In order to test his new CO-hemometer, whose standard colour was 1 % solution of ox-blood having an oxygen capacity of 18.5 %, HALDANE examined the blood of 12 normal males, and as many females for oxygen-capacity and colouring power. The men were students and physicians at a Dublin hospital. The results are given below:

12 normal men.

	Oxygen capacity found	Hb. % (HALDANE) found
Maximum	20.4 %	110
Minimum	17.0	92
Average	18.5 %	100

12 normal women.

	Oxygen capacity found	Hb. % (HALDANE) found
Maximum	17.8 %	96
Minimum	15.0 %	81
Average	16.5 %	89

The colorimetric determinations tallied exactly with those to be calculated from the oxygen determinations.

According to these determinations 100 % HALDANE is the

¹ By the author of the present paper.

average found in the blood of sound men, so that we should expect to find the hemoglobin-percentages measured by this method fluctuating about 100 % in men and about a lower average (89 %) in women. This certainly has been forgotten by many authors, so that e. g. MORAWITZ & ROEMER write that a normal man must be expected to have more than 100 % HALDANE. (This nevertheless is true, as we shall see later on.)

When we come to consider how this would affect the index, we must once more call attention to the fact, that nearly all modern research has rejected the old red cell values 4.5 for women and 5 millions for men (BIERRING, BIE & MÖLLER etc. etc.), the average for women lying nearer 4.75 and for men a little lower than 5.50 millions per cmm. Thus we might a priori expect that the index calculated by an observer using HALDANE's hemometer standard should be lower than 1.

In Denmark at least the HALDANE standard, if not the HALDANE hemometer, has been generally accepted in the larger hospitals, so that the various hemometers have been standardized by gasometric determinations carried out by experts.

We might then reasonably expect that modern Danish research on the hemoglobin-content of normal human blood would show a good agreement.

In 1913 BIE & MÖLLER published an admirable paper on the blood of normal humans.

These authors used the MEISLING colorimeter, which was standardized to $100\% = 18.5\% \text{ O}_2$.¹ The oxygen capacity was determined with the airpump. Their results may be tabulated in the following way:

1. *10 normal men.*

	Oxygen capacity calculated ²	Hb. found	Erythrocytes in millions- per cmm
Maximum	22.2	120	6.395
Minimum	18.4	99	4.990
Average	19.8	107	5.531

¹ In their paper the hemoglobin is determined in absolute terms, i. e. in grammes per 100 ccm blood. This is done on the supposition, that 1 g. of hemoglobin will bind 1.34 ccm oxygen, so that their results may easily be translated into the Haldane terminology which for the sake of comparison has been done here.

² By the author of the present paper.

II. 40 normal women.

	Oxygen capacity calculated ¹	Hb. found	Erythrocytes in millions per cmm
Maximum	18.7	101	5.212
Minimum	16.5	89	4.216
Average	17.85	95	4.739

The average index in these series then would be 0.96 in men and 1.01 in women.

In 1919 BING using a SAHLI hemometer standardized to 100 % = 18.5 % oxygen published the following observations. (The oxygen capacity was determined by a ferricyanide method.)

I. 49 normal men.

	Oxygen capacity calculated ¹	Hb. % found	Erythrocytes in millions
Maximum	22.8 %	123	6.1
Minimum	18.5	100	4.2
Average	20.7	112	5.5

II. 51 normal women.

	Oxygen capacity calculated ¹	Hb. % found	Erythrocytes in millions
Maximum	21.8 %	118	5.9
Minimum	16.5	89	4.0
Average	19.4	105	4.9

The average index in these series then would be 1.02 in men and 1.07 in women.

A further communication upon this subject has been made by K. M. HANSEN, whose observations however were made on physically sound old men and women over 60 years of age. It must be admitted that such a material is more likely to include a few diseased individuals, so that the results — for our purposes — must be treated with some caution.

The hemometer used was that of SAHLI, and it had recently been standardized to 100 % = 18.5 % oxygen = 13.8 g hemoglobin(?). (Oxygen determined by a ferricyanide method.)

Miss HANSEN's results were the following.

¹ By the author of the present paper.

I. 20 men.

	Oxygen capacity calculated ¹	Hb. % found	Erythrocytes in millions
Maximum	20.35 %	110	6.3
Minimum	13.9 "	75	4.2
Average	17.6 "	95	5.1

II. 20 women.

	Oxygen capacity calculated	Hb. % found	Erythrocytes in millions
Maximum	18.5 %	100.0	5.8
Minimum	13.9 "	75.0	4.5
Average	16.6 "	89.5	5.0

The average index in these series then would be 0.91 in men and 0.91 in women.

The decrease in hemoglobin-percentage in these series is very considerable when compared with the results of BING and BIE & MÖLLER, while the red-cell-count does not show a similar decrease, so that the index falls far below 1. This might be ascribed to the age of the persons examined, which might influence the mean volume (and Hb.-content) of the corpuscles. Still it is very significant that these hemoglobin-observations — excepting a few possibly anemic individuals — tally very well with the results originally obtained by HALDANE on sound young persons.

The author of the present paper also has published (1920) the results of a series of observations on normal individuals.

The Antenrieth (HELLIGE) colorimeter used was standardized to 100 % = 18.5 % oxygen (Ferrieyanide method).

The results of this series were the following:

I. 32 normal men.

	Oxygen capacity calculated	Hb. % found	Erythrocytes in millions
Maximum	20.5 %	111	5.82
Minimum	16.65 "	90	4.85
Average	18.3	99	5.37

¹ By the author of the present paper.

II. *56 normal women.*

	Oxygen capacity calculated	Hb. % found	Erythrocytes in millions
Maximum	17.8 %	96	5.33
Minimum	14.4	78	4.21
Average	15.9	86	4.78

The average index in these series then would be 0.93 in men and 0.90 in women.

It is at once apparent that there is a satisfactory agreement between the number of cells found in all the researches as yet mentioned, while there is a striking disagreement between the results of the oxygen (hemoglobin) determinations.

The present author's hemoglobin figures will be seen to tally nearly exactly with those obtained by HALDANE (and by K. M. HANSEN) while there is a wide difference between these and the other observers mentioned.

I think one may rely upon that these observers all have carried out their work carefully and with due caution.

Moreover LUNDGAARD on 11 normal American men found an average of 106 % Hb. and variations between 116 and 98 %. The determination were made with PALMER's colorimeter standardized by the VAN SLIKE method to 100 % Hb. = 18.5 % O_2 . His result then correspond to an oxygen capacity between 21.5 and 18.1 % with an average of 19.6 % O_2 .

Casual and national variations in the normal material employed can not account for the large divergence, which is found not only in maximum and in minimum but also in the average. I can see no reason why the students and physicians of a Dublin infirmary and those in the Rigshospital should have a 10 % lower hemoglobin but the same cell-count as those in two other Copenhagen hospitals.

This being so I see no other way out than to question whether the oxygen capacity (or rather all methods for determining the oxygen capacity) is a sufficiently reliable pillar on which to rest the standardization of our hemo-colorimeters.

As the matter stands we have quite different standards diverging by 10 % which are named in the same way.

The methods for determining the oxygen capacity of the blood may be roughly divided into two classes, viz. those depending

on an extraction of the oxygen with the air-pump and those based upon the liberation of the oxygen by ferricyanide.

I do not profess to have sufficient experience to criticize these methods, so that I shall limit myself to proffering some evidence culled from the literature, which would tend to show that the ferricyanide method even in the hand of experts at times may give too low results.

According to BARCROFT & MORAWITZ HALDANE himself has warned against the use of the ferricyanide method for clinical purposes, since he could not always extract all the oxygen bound by the hemoglobin.¹

It is true that HALDANE in his first paper met with some difficulties, which he nevertheless thinks may be overcome. As to the significance of 18.5 % oxygen-capacity in absolute terms of hemoglobin HALDANE is very reserved, saying only that according to the research of HÜFNER it would seem to correspond to 13.8 g Hb.

However in the same paper he has to defend the ferricyanide method against HÜFNER and ZEYNEK who had found that its results were considerably too low as compared with spectrophotometric results, that is less than 1.34 ccm. oxygen to 1 gramme of hemoglobin.

FRANZ MÜLLER compared his own ferricyanide method with the blood-gas-pump on dog's blood finding very frequently a too low oxygen capacity by the former technique, the variation at times being more than 10 %.

BUTTERFIELD could not extract all the gas in human blood with the ferricyanide method, while the results with the blood of cattle were more satisfactory.

The comparison between the HALDANE colorimeter and oxygen determinations by a ferricyanide method in the hands of BARCROFT & MORAWITZ gave a satisfactory agreement as in the original paper of HALDANE.

Quite recently VAN SLYKE and STADIE have published a very interesting study on the determination of blood-gases, which bears directly on our point. HAVING modified the VAN SLYKE technique of oxygen determination, they find that the oxygen capacity by this technic is on the average 1 percent higher than

¹ I have not been able to verify this quotation, as Haldane does not say so in the place quoted. This may be due to a printer's error in B. & M.'s paper.

by HALDANE's method. This means that an apparatus standardized by HALDANE's method would give 95 % hemoglobin (or less), when the true hemoglobin value should be 100 %.

Summary and Conclusions.

I. From these experiences one may conclude that the ferricyanide method of HALDANE even in the hands of experts at times gives too low oxygen-values. This error seems to crop up now and again making whole series of colorimetric determinations too low.

II. The safest way of determining the oxygen-capacity should be the use of the old air-gas-pump possibly also the revised technique of VAN SLIKE.

III. It would then seem that 100 per cent hemoglobin = 18.5 per cent oxygen in normal blood approximately corresponds to a cell-count of 5 millions per cmm, when the oxygen capacity is determined in an irreproachable way. This will make the normal colour-index 1, so that the formula

$$I = \frac{\text{Hb. per cent}}{\text{Er.} \cdot 20}$$

(Er. being the cell count in millions per cmm) may safely be used.

IV. The normal ratio between corrected hemoglobin-percentage, cell-count per cmm and cell-volume, will be dealt with in a paper jointly with dr. NØRGAARD, which like the present paper has already been published in the Danish language.

Bibliography.

BIE V. & MOLLER P., Undersøgelser af normale menneskers blod. Ugeskrift f. læger 1913 p. 749, 817 & 878. BING, On the number of red blood corpuscles at different ages and under different circumstances. Proceed. at the 9th northern congress for int. med. Aeta medica Scand. Vol. LIH 1921 p. 833. BIERRING K., Syngninger i erythroeyttallet hos normale mennesker. Ugeskrift f. læger 1920 p. 1145. BUTTERFIELD, Über die Lichtextinktion, das Gasbindungsvermögen und den Eisengehalt des menschlichen Blutfarbstoffs in normalen und krankhaften Zuständen. Zeitschr. f. phys. chem. 1909 LXII 173.

BARCROFT & MORAWITZ., Über die Ferrizyanidmethode zur Blutgasbestimmung für klinische Zwecke. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1908 XCIII 223. GRAM H. C., Om det normale erythrocyttal og den normale hemoglobinnængde i venøblod. Ugeskrift f. læger 1920 p. 1543. GRAM H. C., Volume des globules du sang et rapport de ce volume à l'hémoglobine et au nombre des cellules. Compt. rend. soc. biol. 1920 LXXXIV 151. HALDANE J. H., The ferrieyanide method of determining the oxygen capacity of the blood. Journ. of physiology 1899—1900 XXV 297. HALDANE J. H., The colorimetric determination of hemoglobin. Journ. of physiology 1900—1901 XXVI 497. HALDANE H. J. & SMITH L., The mass and oxygen capacity of the blood in man. Journ. of physiology 1899—1900 XXV 331. HANSEN K. M., Erythrocyttal og hæmoglobintal hos gamle. Ugeskrift f. læger. 1919 nr. 32. HÜFNER, Die Bildung des Methämoglobins. Arch. f. Anatomie u. Physiologie. Physiol. Abt. 1899 p. 491. KROGH, M., Kolorimetriske bestemmelser af blodets iltkapacitet. Ugeskrift f. læger 1916 p. 1722. LIEBMANN, Meisling's kolorimeter anvendt til hemoglobinbestemmelse. Hospitalstidende 1903 nr. 41. MASING, Über das Hämoglobin in normalen u. pathologischen Zuständen. I Lichtabsorption und Eisengehalt. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1910 XCVIII 122. LUNDSGAARD C., Studies of oxygen in the venous blood. I Technique and results on normal individuals. J. biol. chem. 1918 XXXIII 119. MASING & SIEBECK, Über das Hämoglobin in normalen und pathologischen Zuständen. II Sauerstoffbindungsvermögen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1910 XCIX 130. MEYER & BUTTERFIELD, The colour-index of the red blood corpuscles. Arch. int. med. 1914 XIV 94. MORAWITZ & ROHMER, Über die Sauerstoffversorgung die Anämien. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1908 XCIV 529. MÜLLER F., Über die Ferrieyanidmethode zur Bestimmung des Sauerstoffs im Blut ohne Blutgaspumpe. Arch. f. d. gesamte Physiologie 1904 CIII 541. VAN SLYKE D. D. & STADIE W. C., The determination of the gases of the blood. Journ. Biol. Chem. 1921 XLIX 1.

Action motrice induite

Par

HANS GERTZ

On sait depuis longtemps que certains actes moteurs, uniformément répétés, produisent un état changé relatif aux conditions motrices, auquel se joint une sensation caractéristique. La genèse de ces deux phénomènes induits se manifeste aussi en ce qu'ils empruntent leur caractère local commun de l'acte inducteur précédent. Les écrits bien connus de PURKINJE,¹ sur le vertige font voir que cet auteur classique s'est occupé de telles observations, sans pourtant préciser le groupe distinct de ces phénomènes. Il paraît que les phénomènes en question n'aient pas jusqu'ici attiré l'attention des physiologistes à un degré considérable. On n'en trouve, en effet, presque aucune mention dans les traités courants de physiologie. Pour les étudier sous des formes exactes, il faut instituer des expériences qui ne soient pas compliquées par l'excitation de l'appareil vestibulaire. Cette condition fondamentale se trouve remplie, en degré suffisant, dans l'expérience principale que nous allons décrire en premier lieu et qui a été le point de départ pour les recherches qui vont être exposées. Le caractère en est à la fois exacte, simple et significatif et la rend propre à représenter, en type, les phénomènes dont il s'agit. Elle démontre d'une manière évidente les deux phénomènes secondaires induits par l'acte moteur répété précédent, l'action motrice et la sensation y jointe. C'est, nous le verrons, la première qui paraît résulter immédiatement de l'acte inducteur, ou en représenter l'effet propre, d'où résulte ensuite la sensation.

¹ Voir la bibliographie, à la fin du mémoire.

I. Expérience principale.

Debout sur un disque horizontal tournant, et placé dans le prolongement de son axe de rotation, on se tourne, par des mouvements des pieds et des jambes, contre le mouvement du disque et avec sa vitesse, celle-ci étant convenablement choisie, bien entendu. On reste ainsi constamment orienté dans l'espace, abstraction faite des petites oscillations que le corps éprouve à l'un et l'autre côté en mesure pareille, à peu près comme dans la marche ordinaire. Il en est permis de présumer que l'appareil vestibulaire ne subisse ici aucune excitation sensible. Après avoir continué ce mouvement durant une minute environ, on descend à la terre et fait quelques pas ou seulement marque le pas. On a alors une sensation marquée de rotation ou de déviation, localisée aux pieds et peut-être, en quelque mesure, à la terre. On sent être tiré ou mené vers le côté où l'on vient de se tourner.

Regardons d'abord les conditions dont dépend cette sensation.

L'intensité en est individuellement assez variable, mais tous les sujets que j'ai observés l'ont déclarée perceptible. D'après mon expérience elle s'affaiblit, si l'on répète l'observation en se mouvant toujours en même sens, on s'habitue à la chose. En se tournant vers l'autre côté on éprouve la sensation en pleine intensité. Aussi elle se trouve rafraîchie après quelque abstinence d'expérimenter. Toutefois, elle me paraît à présent moins marquée qu'au début des expériences. Aux instants qui suivent immédiatement au mouvement inducteur, la sensation existe déjà pour la station immobile, mais devient beaucoup plus intense si l'on fait des pas. Il est remarquable qu'au bout de plusieurs minutes, après qu'on s'est tenu ferme et la sensation s'est éteinte, on l'éprouve de nouveau distinctement aux premiers pas qu'on fait.

Il faut noter quelques différences entre cette sensation et celle que produit l'excitation de l'appareil vestibulaire. Dans notre expérience la sensation est plus faible, et le caractère local en est beaucoup plus ordonné, ou moins confus. Elle contient pourtant, comme le déclarent presque tous, une composante sensible ou prononcée de vertige. Par suite, l'expérience démontre une nouvelle origine physiologique du vertige, il n'est, dans ce cas, ni vestibulaire ni visuel.

La sensation manque tout-à-fait, même immédiatement après le mouvement inducteur, si l'on s'assied sur une table, les pieds

pendant libres, sans toucher à la terre, mais elle eclate dès qu'on se met sur pied. Cela fait conclure d'une manière décisive que, comme nous l'avons présumé, l'appareil vestibulaire reste sans influence sur le phénomène. Celui-ci dépend d'impulsions liées à la station droite, il exige même des conditions locales, relatives à la position et au mouvement, qui s'accordent bien à celles du mouvement inducteur. On peut faire ce dernier en se tournant dressé sur la pointe du pied, et la sensation est alors bien ou peu marquée suivant qu'on marche ensuite sur la pointe du pied ou qu'on marche du talon. Ayant accompli l'exercice inductrice de façon ordinaire, on peut marcher en tenant le corps très penché ou les genoux fléchis, ou l'on peut, assis sur une chaise, marquer le pas. Aussi dans de tels cas la sensation n'est que faible, ou paraît plutôt tout manquer dans le dernier cas.

Considérons ensuite l'action motrice secondaire induite par le mouvement précédent.

Cette action se manifeste surtout d'une manière convaincante, si l'on fait l'expérience pour la première fois avec de jeunes sujets. L'observation consiste en ce que le sujet, descendu après le mouvement inducteur, marche, les yeux fermés, dans une direction d'avance assigné. Il se trouve ici qu'il dévie régulièrement dans le sens de son propre mouvement précédent, souvent à un degré considérable. J'ai noté les résultats de cette observation faite avec 20 jeunes médecins et étudiants de médecine; le mouvement inducteur avait une durée de 1 minute, le disque faisant 15 tours dans cet intervalle. Des 20 observés 17 marchaient, à pas de 40 à 50 cm., en décrivant un arc dont le rayon de courbure était de 1—4 mètres, pour la plupart de 2—3 m. Pour deux ce rayon était environ le double. Un seul dévia d'abord suivant la règle mais se dirigea ensuite vers l'autre côté; il fit l'énoncé qu'il sentit avoir dévié et voulut corriger la faute. Quelques remarques notables faites sur la sensation sont à ajouter. L'un des deux personnes dont la déviation était faible déclarait une sensation très faible, tandis que tous les autres la trouvaient assez marquée ou intense. Deux personnes qui dirent être très sensibles au vertige, et dont la déviation n'était que modérée, avaient la sensation d'un vertige intense, accompagnée d'indisposition et même d'envie de vomir.

II. Expériences supplémentaires.

La déviation de la marche que nous venons de décrire, ou l'action motrice induite par le mouvement précédent, résulte évidemment d'une sorte d'activité rétablie des muscles qui viennent d'effectuer la rotation du corps. Il faut soupçonner qu'elle joue un rôle important pour l'origine de la sensation. D'ailleurs elle offre en soi-même de l'intérêt considérable. Cela oblige à étudier de plus près cette action induite, et je m'étais engagé à instituer des expériences propres à ce but. Alors un collègue a bien voulu tirer mon attention à un mémoire récent de HENRIQUES et LINDHARD,⁶ concernant un phénomène probablement analogue. Il a été décrit par SALMON⁵ (1914) et par KOHNSTAMM² (1915) les premiers, et examiné par ces auteurs et par ROTHMANN,³ CSIKY,⁴ SCHWARZ et MEYER,⁸ DONNATT,⁷ GRAHAM BROWN,⁸ HENRIQUES et LINDHARD.⁶ Empruntons-en au mémoire susdit la description donnée par KOHNSTAMM: »Wenn man, nahe an der Wand stehend, den Handrücken bei gesenktem gestrecktem Arm gegen die Wand unter starker Spannung andrückt 5 bis 60 Sekunden lang, und gibt dann durch eine Wendung des Körpers dem Arm freien Spielraum, sich seitlich zu bewegen, so bemerkt man, dass der Arm sich automatisch erhebt: 2—45—90—120 hoch»... »Man hat das Gefühl, als ob der Arm von einer geheimnissvollen Macht gehoben würde.» CSIKY et GRAHAM BROWN font observer que le phénomène ne succède pas immédiatement à l'acte inducteur, son début se retarde d'une période latente de quelques secondes. Des répétitions fréquentes de l'expérience rendent le phénomène moins prononcé (SALMON). Différentes personnes le montrent en intensité bien différente, les plus favorables sont des sujets émotifs ou impressionnables, surtout les hystériques (SALMON). Ayant étudié le phénomène sous des conditions normales et pathologiques, SALMON parvient à en admettre une origine corticale, »kinesthésique»: ... »après les efforts musculaires reste une image kinesthésique douée d'une forte tendance motrice, d'où l'impulsion automatique à l'acte». La plupart des auteurs prétendent que le phénomène consiste dans une persistance de l'innervation motrice souscorticale, dans des centres nerveux qui déterminent l'innervation tonique. Ainsi GRAHAM BROWN désigne hypothétiquement le noyau rouge comme le centre actif. Tout autre est l'avis de KOHNSTAMM et de CSIKY, suivant lesquels

il s'agit d'un processus périphérique, ne siégeant que dans les muscles, avis qui paraît insoutenable d'après les observations faites par SCHWARTZ et MEYER ainsi que par HENRIQUES et LINDHARD sur les courants d'action des muscles actifs. Enfin, HENRIQUES et LINDHARD expriment l'opinion que le phénomène se produise par un acte réflexe, consécutif à l'excitation tactile qui s'établit par la pression sur la peau de la main et de l'avant-bras. Quant à ce dernier détail, les expériences présentées pour l'appuyer ne paraissant pas suffisamment variées et débarrassées de complications pour être censées convaincantes.

Il y a lieu de croire que le «phénomène de SALMOX» soit au fond identique à l'action motrice secondaire, démontrée dans notre expérience principale. Quelques différences se trouvent pourtant. Tandis qu'il s'agit dans le phénomène de SALMOX de la même action continue ou stationnaire qui se reproduit ensuite sous une forme affaiblie mais progressive, c'est dans notre cas une composante motrice, faisant partie d'un mouvement complexe périodique, qui accompagne ensuite sous forme affaiblie un mouvement semblable privé de cette composante. Toutefois, l'opinion mentionnée de HENRIQUES et LINDHARD ne paraît pas s'appliquer au nôtre, par l'absence d'une excitation cutanée appréciable.

Procédons à décrire les expériences supplémentaires variées que j'ai faites dans le but d'éclaircir la nature du phénomène.

Pour étudier exactement l'action induite, il convient de la simplifier, autant que possible, et de l'enregistrer. J'ai donc choisi en général, pour composante principale du mouvement inducteur, l'acte de tracer avec craie une droite, parallèle au plan médian, sur un tableau noir vertical ou sur une table horizontale; nous considérons ici le premier cas. A ce mouvement est appliquée la complication motrice, l'acte accessoire, qui se reproduit ensuite dans l'action secondaire étudiée. Cet acte accessoire consiste en ce que la main mobile tend, transversalement à la droite tracée, une bande de caoutchouc assez raide qui joint le poignet ou la main à un point fixe. Dans mes expériences la tension de la bande élastique a été de 2 à 4 kg. L'action induite, étant ainsi d'une direction transversale au mouvement principal, devra se manifester en ce qu'une «ligne critique», c'est-à-dire une droite égale tracée après l'exercice inductrice sans tension élastique et sans contrôle visuel, se trouvera déplacée, inclinée ou courbée, suivant les conditions spéciales. Le procédé général suivi dans les expériences a été celui-ci. D'abord le mouvement

inducteur, c'est-à-dire le mouvement principal combiné avec l'acte accessoire fut répété 20—25 fois, ensuite, la bande élastique détachée et les yeux fermés, l'expérimentateur exécuta le mouvement principal isolé, ou un autre mouvement semblable ou différent. Le tracé critique ainsi obtenu démontre, par sa position et sa forme, l'action secondaire induite.

1. La bande élastique étant placée horizontale à l'hauteur de l'épaule; la main se meut, traçant la droite verticale sous le contrôle des yeux, entre deux directions de la bande symétriques par rapport à la direction horizontale, et ce mouvement se fait en tenant la bande étirée à en produire une tension d'environ 3 kg. La tension a donc sa valeur minima dans la position horizontale de la bande et augmente symétriquement en haut et en bas. On rend facilement ces variations insignifiantes en prenant la bande suffisamment longue. Dans chaque phase du mouvement, en haut et en bas, la craie doit être menée dans la même trace. Après l'exercice inductrice la bande est détachée (par un assistant), l'expérimentateur étant attentif à rester en position constante. Seulement à la main et au bras on ne peut pas prescrire une position tout déterminée, ce que j'ai trouvé pourtant sans importance. Ensuite, pour faire le tracé critique, l'expérimentateur cherche à tracer une droite localisée à la trace qu'il vient de suivre. La ligne critique se trouve constamment déplacée en degré considérable, de 5—35 cm, environ, dans le sens de la tension musculaire qui a été exercée, dans l'acte accessoire précédent, contre la traction élastique. Il faut compléter cette observation. La ligne critique est en tout déplacée, mais se montre en général aussi un peu inclinée, son extrémité inférieure étant plus déviée si la ligne est tracée de haut en bas. Si le contraire a lieu, l'inclinaison est de sens inverse. La cause en devient manifeste si l'on fait tracer la ligne en continuité plusieurs fois dans l'un et l'autre sens. Il résulte alors une ligne sinueuse ou brisée en zigzag, indiquant que la main dévie de plus en plus — c'est évidemment l'expérience de SALMOX en forme enregistrée. La direction moyenne de la ligne ainsi tracée reste pourtant verticale, parallèle à celle du mouvement inducteur. Notons encore un résultat remarquable. C'est que l'expérimentateur perçoit nettement la déviation de la main dans le mouvement critique, la main lui paraît tirée par une force étrange du dehors.

2. L'expérience est modifiée de sorte que la tension exercée sur la main croît sans cesse à mesure que la main descend dans

son mouvement. On commence celui-ci en haut à un point tel que la bande horizontale est seulement tendue droite mais non encore étirée. En descendant la main l'étire de plus en plus et en éprouve une tension croissante, dans une direction à peu près horizontale. La main ascend suivant la même trace. Ces mouvements inducteurs se font sous le contrôle des yeux. Après l'induction on trace à main déliée, les yeux fermés et en même position, la ligne critique. Il résulte ici régulièrement une ligne fortement inclinée. En haut elle coïncide avec la droite précédemment suivie, ou est un peu déplacée vers le côté de la bande. En descendant elle va de plus en plus vers l'autre côté, savoir dans la direction de la tension musculaire précédente. Dans mes expériences, correspondant à une tension maxima d'environ 3 kg., l'inclinaison de la ligne critique a été en général de 10 — 15, parfois de 25 — 30. Si la main répète, en montant et en descendant, la ligne plusieurs fois, il résulte un tracé sinueux ou formé en zigzag dont la direction moyenne montre l'inclinaison caractéristique. Les tours de ce tracé semblent, en général, plus resserrés que dans l'expérience analogue précédente (1), parfois la main décrit des mouvements presque coïncidents. Par cette tendance progressive de la déviation, la ligne critique, tracée en bas, devient un peu courbée, convexe vers le côté de la bande. Le résultat signifiant de l'expérience est donc l'inclinaison de la ligne critique, sans déplacement total. Sur la sensation il ne reste qu'à répéter ce qui a été dit pour le cas précédent et qui est vrai pour tous les cas ici examinés: On sent nettement la fausse direction du mouvement, la main n'obéit pas à l'intention.

Le procédé employé est susceptible de l'objection que la tension est dirigée en sens oblique, non transversal, à la direction du mouvement inducteur. Une modification facile du procédé démontre pourtant que le phénomène observé est dû à la composante transversale, ce qui est vraisemblable a priori. Un assistant tient un point de la bande élastique près de son milieu et le mène, en mouvement synchrone et presque conforme, de sorte qu'il reste toujours au niveau de la main mobile de l'expérimentateur. Grâce au caractère périodique des mouvements il n'y a pas de difficulté à les rendre suffisamment exacts. La méthode donne, à la fois, des tensions plus fortes.

L'expérience décrite (2) offre l'avantage que l'action secondaire s'exprime par l'inclinaison de la ligne critique, ce qui permet de varier la position de l'expérimentateur. Il convient ainsi de s'en

servir pour étudier comment l'action secondaire dépend de diverses circonstances. Nous allons en examiner seulement quelques cas importants.

2 a. En premier lieu la question se pose si le phénomène se combine aussi à d'autres mouvements du même type. Nous supposons donc que l'exercice inductrice soit d'abord accomplie sous la forme indiquée pour l'expérience 2.

Devant le tableau est placée une table peu large sur laquelle est marqué le prolongement sagittal de la trace verticale décrite sur le tableau. Il s'agit de tracer, en ligne critique, ce prolongement. On obtient en général une ligne orientée et inclinée, relativement à la droite marquée, de la façon susdite, parfois elle est aussi un peu déplacée en total comme dans l'expérience 1.

Après l'induction on tourne le côté vers le tableau et y trace la ligne critique, comme à l'ordinaire. Elle est typique.

On peut même tourner le dos vers le tableau et tracer la ligne au-dessus de l'épaule. Pour apprécier justement le résultat, il faut le comparer à des lignes tracées sans induction précédente. Ainsi on trouve encore la ligne critique inclinée de façon typique relativement au corps.

2 b. L'expérience 2 subit la modification que le mouvement inducteur se fait dans une partie supérieure sans tension élastique. La main descend d'abord un bout de chemin en tenant la bande lâche, pour l'étirer ensuite de plus en plus, comme dans l'expérience 2. L'extrémité supérieure de la ligne critique se montre en effet verticale ou moins inclinée que dans l'expérience 2.

2 c. Il convient de démontrer encore d'une autre manière la connexion coordonnée qui a lieu entre l'action secondaire et le mouvement principal. A partir de la position où la bande est droite et horizontale mais non étirée, la main va décrire, en étirant la bande, un demicercle sur un diamètre horizontal et retourne, en complétant le cercle, au point de départ. Voilà en quoi consiste le mouvement inducteur, qu'il faut répéter toujours en même sens. On le reproduit ensuite comme ligne critique, qui doit être tracée en plusieurs tours du même sens. Le résultat est un peu inconstant. Certaines personnes tracent des anneaux presque circulaires qui se déplacent de plus en plus dans la direction de la tension précédente du bras. D'autres, et la plupart, tracent des ovales allongées en sens horizontal et se déplaçant pareillement. Dans l'un et l'autre cas, les anneaux se diminuent souvent successivement. Pour avoir un résultat significatif j'ai fait décrire

dans mes expériences, comme mouvement principal, non un cercle exact mais un faible ovale vertical, dont le rapport des axes était de 15 : 14. Sous ces conditions les ovales critiques avaient le rapport de leurs axes ordinairement égal à 8 : 10 environ, parfois à 6 : 10.

3. L'exercice inductrice se fait comme dans l'expérience 2, mais l'épreuve critique suivant consiste en ce qu'on indique tour à tour les extrémités supérieure et inférieure de la droite qu'on vient de tracer. Ayant retiré chaque fois la main vers le thorax, on la porte de là directement au point indiqué et le marque par la craie. On procède ainsi 3 à 4 fois pour l'une et l'autre extrémité. La main peut aussi se porter au côté, sans que le résultat s'en trouve modifié. Il est assez inconstant et en général peu prononcé. Environ la moitié des sujets examinés n'ont pas commis d'erreurs sensibles. Pour les autres les deux groupes de points marqués se sont trouvés orientés d'une manière analogue à la position de la ligne critique de l'expérience 2. C'est-à-dire, une droite menée du centre de gravité de l'un groupe à celui de l'autre est inclinée de façon typique mais en degré ordinairement faible ($2-5^\circ$), par exception considérable (20°). Les mouvements critiques ici effectués paraissent donc en quelque mesure exposés à l'action secondaire. Il faut soupçonner que ces mouvements renferment certains éléments insignifiants, appartenant au mouvement principal et soumis à l'action secondaire.

4. L'intensité du phénomène devra varier, d'une part dans de différents instants après l'induction, d'autre part en dépendance du nombre des mouvements inducteurs. A l'examen de l'une et de l'autre question s'applique le procédé de l'expérience 2.

En se déplaçant peu à peu vers l'un côté, on trace, à des instants choisis convenables, des lignes critiques arrangées en série, l'une auprès de l'autre. Les inclinaisons en démontrent l'intensité variable de l'action induite. Pour avoir des conditions bien fixées, dans quelques expériences de cette espèce, les mouvements ont été exécutés d'après un métronome battant des secondes. Chaque mouvement, de sens montant ou descendant, a eu la durée de 1 sec. et la main y a parcouru la distance de 70 cm., qui a été ainsi la longueur des traces décrites sur le tableau. L'induction entière, comprenant 20 périodes, s'est donc accomplie dans 40 sec. et toujours de la même manière, sous une tension latérale croissant à 2 kg. environ. Les lignes critiques, toujours tracées seulement de haut en bas, furent d'abord faites dans des intervalles de 2 sec.,

en commençant 1 sec. après la fin de l'induction. De telles suites de lignes ont montré que l'inclinaison tend d'abord, dans une période initiale de quelques secondes, à croître un peu et qu'elle décroît ensuite constamment pour finir par être insensible après 30 à 40 sec. Cette méthode est sujette à la source d'erreur que la sensation de la direction fausse du mouvement critique puisse influencer l'innervation du mouvement suivant, d'où pourraient résulter de diverses erreurs. Pour compléter il faut donc varier par ne tracer qu'une seule ligne critique, après l'induction, et répéter l'expérience sous des conditions identiques en traçant la ligne à des instants différents relativement à la fin de l'induction. Aussi en procédant ainsi on est évidemment exposé à des écarts accidentels notables. Par cette autre méthode j'ai trouvé confirmé le premier résultat. Je présente dans le tableau 1 les résultats d'une telle série d'expériences que j'ai faite moi-même sur la période initiale. La ligne critique y a été tracée 1, 3, 5, 7, 9 sec. après la fin de l'induction. 3 expériences ont été faites pour chacun de ces cas. D'après le tableau, qui montre les inclinaisons moyennes et limites, il paraît donc que l'intensité de l'action secondaire va d'abord en croissant jusqu'à la 3^{me} à 5^{me} seconde environ.

Tableau 1.

Intervalle après la fin de l'induction. secondes:				
1	3	5	7	9
0.09	0.13	0.14	0.11	0.08
0.08; 0.1	0.11; 0.14	0.1; 0.19	0.1; 0.12	0.05; 0.1

Tangente de l'angle compris entre la ligne critique et la verticale, valeurs moyennes et limites.

L'influence qu'exerce le nombre des mouvements inducteurs sur l'intensité de l'action secondaire a été démontrée sous les mêmes conditions que nous venons de préciser. La ligne critique fut tracée constamment 3 sec. après la fin de l'induction, dont le nombre de mouvements était, dans différentes séries d'expériences, de 1, 3, 5, 7, 10, 15 respectivement. Chaque série comprenait 10 expériences. Le tableau 2, où figurent les résultats moyens et leurs erreurs moyennes, fait voir que l'action secondaire s'induit, par les mouvements successifs, en intensité croissante qui tend bientôt vers une valeur asymptotique maxima.

Tableau 2.

N o m b r e d e m o u v e m e n t s i n d u c t e u r s :							
1	2	3	4	5	7	10	15
- 0,015	0,028	0,05	0,073	0,082	0,102	0,131	0,137
$\pm 0,005$	$\pm 0,005$	$\pm 0,008$	$\pm 0,005$	$\pm 0,005$	$\pm 0,008$	$\pm 0,009$	$\pm 0,008$

Tangente de l'angle compris entre la ligne critique et la verticale, valeurs moyennes avec l'erreur moyenne.

On constate aisément que l'inclinaison s'aggrandit en quelque mesure par le ralentissement du mouvement critique. Dans 10 expériences avec 15 périodes inductrices, faites comme les précédentes, la ligne critique fut commencée (en haut) 3 sec. après la fin de l'induction et accomplie pendant une durée de 2,5 sec. Il en resulta, pour la tangente de l'inclinaison, la valeur moyenne de $0,192 \pm 0,108$, qui dépasse la valeur correspondante du tableau 2 de $0,055 \pm 0,0113$, différence significative.

5. Variions encore l'expérience 2, pour faire voir que l'action secondaire y démontrée soit liée assez exclusivement au mouvement principal. Celui-ci se fait sous tension élastique seulement en direction de haut en bas, de sorte que la main décrit en descendant la droite verticale. Puis elle se déplace vers le point fixe de la bande, en détendant celle-ci, et retourne enfin sans tension au point de départ, pour ensuite recommencer la période. On décrit ainsi un triangle, toujours en même sens. Comme mouvement critique on trace une verticale double, en faisant monter et descendre la main. Il en résulte un angle aigu ouvert en bas, dont la branche décrite en mouvement montant est verticale, tandis que l'autre est inclinée comme à l'ordinaire. L'action induite est donc liée au mouvement qui a été exécuté en connexion avec l'acte accessoire, elle manque au mouvement égal fait dans la direction opposée.

6. Afin d'examiner si le phénomène ait lieu aussi pour des mouvements plus rapides, il faut choisir une autre forme convenable du mouvement principal, en conservant toujours le plan de l'expérience 2. On lance la main vers le tableau pour y toucher un point assigné; une marque de craie représente le résultat. Dans la position de départ, où la main est tenue retirée vers l'épaule, la bande élastique, qui s'étend de la main vers le côté, est au point de s'étirer. Le mouvement se fait donc sous tension

croissante, dont une composante transversale exerce sur la main une force déviante. Après avoir répété ce mouvement 25—30 fois en succession rapide, on porte un coup égal vers le tableau, comme mouvement critique — à main libre, sans contrôle visuel et dans la même position. Il résulte une marque critique, en général déplacée en sens typique. Elle tombe même, pour la tension employée dans mes expériences (2.5—3 kg.), en dehors de l'ensemble des marques obtenues par les mouvements inducteurs.

7. L'acte inducteur a été, dans les expériences qui précèdent, un mouvement bien défini, uniformément répété. Cela n'est pas nécessaire. Dans l'expérience 2 on induit une action secondaire tout pareille, en mouvant la main d'une manière ondulante irrégulière entre les positions limites assignées, mouvement qui a toutefois sa direction moyenne verticale. La ligne critique conserve son inclinaison caractéristique.

La même démonstration peut se faire avec l'expérience 1. Il est instructif aussi de l'arranger sous une forme identique à celle de l'expérience de SALMON. On tient la main immobile, sujette à la traction de la bande, ce qui ne paraît changer en aucune façon l'effet secondaire.

7 a. Il faut chercher l'action induite aussi dans la motilité oculaire. En effet, elle paraît s'y trouver, d'après l'expérience suivante qui se fait dans une chambre toute obscure où ne se présente rien qu'une tout petite et faible tache lumineuse. On porte d'abord le regard vers le côté, autant que possible, et le maintient ainsi fort dévié pendant quelques secondes. En dirigeant ensuite le regard et la face directement vers le point lumineux, on le voit se déplacer au côté opposé, mouvement apparent très marqué qui dure 20 à 30 secondes, en s'éteignant peu à peu, et auquel succède un mouvement de retour semblable du point. C'est là un phénomène déjà observé par ÖHRWALL,¹³ qui l'a laissé sans explication définitive. Il ne s'agit pas certainement, on n'en peut se tromper, d'autre chose que d'une forme variée du phénomène de SALMON. La déviation précédente devra induire l'action secondaire, qui fera tourner les yeux, sans intention motrice, peu à peu vers le même côté. Ce mouvement, interrompu par des mouvements saccadés qui rétablissent la fixation, a probablement une telle lenteur et si peu d'excursion qu'il ne donne pas de perceptions kinesthésiques significatives. La manifestation en sera le mouvement opposé du point lumineux: celui-ci se déplaçant dans le champs visuel, on lui attribue, en absence d'intention

motrice et sans secours de perceptions kinesthésiques oculaires, un mouvement propre. La phase terminale, le mouvement rétrograde, s'explique de même par le relâchement consécutif des muscles qui viennent de maintenir la déviation forcée et qui en ont été fatigués: c'est l'illusion de CHARPENTIER, étudiée par ÖHRWALL.

8. On attache l'avant-bras, au moyen d'un support convenable à un long cordon descendant du plafond, qui permet de tenir le bras suspendu dans la position limite inférieure du mouvement inducteur exercé dans l'expérience 1. Pour faire des excursions horizontales, à partir de cette position, le bras ainsi suspendu ne trouve aucune résistance sensible. Si, la bande élastique étant détachée après l'induction, on laisse pendre le bras tout détendu, sans intention motrice, la déviation paraît tout-à-fait manquer. Une très faible déviation, parfois observée dans de telles conditions, s'explique probablement par un défaut de la passivité musculaire exigée. Dès qu'on essaie de porter le bras, il se met à dévier. Le bras peut même exercer une pression active en bas sur le support, et la déviation manque encore.

Aussi l'expérience 2 est susceptible de la variation analogue. Après l'induction le bras monte à la position limite supérieure, tandis qu'un assistant tire en haut le cordon, qui doit passer par un anneau ou un crochet attaché au plafond, de sorte qu'ensuite le bras reste suspendu et détendu dans la position nommée. Puis, lâchant le cordon l'assistant fait descendre le bras avec la vitesse du mouvement inducteur, le bras restant toujours en état détendu. S'il réussit à remplir suffisamment cette condition, la main descend en sens vertical, non incliné. Il faut aussi noter l'absence de la sensation typique.

Par ces expériences le résultat de l'expérience 5 se trouve donc complété. On en voit que l'action secondaire ne se provoque que par un acte moteur approprié.

A l'égard de ce résultat il paraît douteux que le phénomène de SALMON, l'élévation du bras, ait lieu sans aucune intention motrice relative au bras. Pour moi, je suis enclin à croire qu'il n'en soit pas ainsi. J'ai trouvé, en effet, que l'expérience ne réussit, en général, qu'assez mal ou presque par exception avec une personne qui n'en sait rien et qui est exhortée à laisser pendre, après l'induction, les deux bras tout lâches. Avec des sujets instruits sur le phénomène le résultat est beaucoup plus constant et prononcé. Cela paraît bien compréhensible. Aux idées formées

sur le phénomène s'associent de faibles impulsions motrices sousconscientes, conformes à ces idées, et c'est dans le renforcement considérable de leur effet que doit consister la nature du phénomène, à en juger d'après nos expériences ci-dessus décrites. Il est clair, d'autre part, que l'acte inducteur seul pourra parfois suffire, surtout pour des sujets impressionnables, à former l'idée efficace. De plus, la chose va perdre successivement l'intérêt de la nouveauté, c'est pourquoi l'idéation provocatrice devra s'affaiblir et le phénomène perdre de l'intensité, comme il s'observe en effet. Il me paraît enfin que l'on fasse retomber le bras élevé seulement en le relâchant, tout passivement, sans éprouver ici de résistance à vaincre. Apparemment, l'hypothèse que je viens de proposer revient à peu près à celle de SALMON. Leur différence est pourtant notable. Suivant SALMON le processus cortical, «l'image kinesthésique», constitue seul la cause du phénomène. A mon avis, qui s'appuie sur l'analogie évidente avec les phénomènes révélés dans les expériences ici décrites, il faut en admettre deux causes essentielles: d'une part l'acte nerveux provocateur, d'origine corticale, d'autre part un état changé de l'innervation motrice établi par l'acte inducteur précédent, état qui fait s'aggrandir l'effet de l'innervation provocatrice. Le caractère général de cette seconde cause sera plus tard l'objet d'une discussion approfondie.

9. On répète l'expérience 1, en traçant à la fois de pareilles droites verticales avec l'autre main qui se meut libre, sans tension. Des deux lignes critiques ensuite tracées par l'un et l'autre main, celle qui est faite par la main libre n'est ni déplacée ni inclinée, l'autre seule montrant l'action secondaire caractéristique.

On complète aisément ce résultat en appliquant aux deux mains des tensions élastiques, de sens égaux ou contraires. Les lignes critiques se trouvent déplacées de la manière correspondante.

L'action secondaire s'induit donc ici à l'un bras indépendamment de l'autre.

10. On exerce un autre mouvement inducteur. En tenant les coudes fléchis en angle droit et les bouts des index opposés l'un à l'autre sans se toucher, on fait monter et descendre les deux mains. Les tensions élastiques y appliquées soient d'abord dirigées en même sens, en avant ou en arrière, dans le dernier cas à la fois un peu en haut, parce qu'il faut faire passer la bande au dessus de l'épaule. Si ainsi les mains éprouvent des tensions égales, elles se déplacent suivant la règle en mesure égale, dans le

mouvement critique (conforme au précédent). Pour des tensions du même sens mais assez différentes en intensité (l'une d'elles pouvant être nulle), les index décrivent le mouvement critique en s'écartant l'un de l'autre, dans le plan médian.

On en croirait ici trouver un procédé singulièrement propre à démontrer l'action secondaire. Ce serait d'appliquer les tensions en sens contraires, aux deux mains. On devrait s'attendre qu'alors dans le mouvement critique les index s'écarteraient à un degré très considérable, l'un et l'autre se déplaçant en sens contraires. C'est avec beaucoup d'étonnement que je n'ai pu constater dans ce cas aucun écart sensible. Si les tensions élastiques sont suffisamment égales, ou même que celle dirigée en arrière soit un peu plus faible que l'autre, les index se suivent assez bien. On n'éprouve aucun effort pour les orienter l'un vis-à-vis de l'autre. De la sensation caractéristique qui accompagne constamment l'action motrice on n'observe rien. Une différence considérable de ces tensions opposées, surtout si la tension en arrière est plus forte, fait écarter les index. J'ai fait cette expérience étrange avec plusieurs personnes et le résultat en a été constant.

III. Discussion préliminaire des expériences.

Les considérations relativement simples que l'on a appliquées au phénomène de SALMON ne paraissent point applicables à l'action motrice secondaire qui s'est révélée dans les expériences qui précèdent. Les notions familières mais trop primitives de l'acte réflexe et du renforcement du tonus musculaire sont évidemment incapables à la caractériser. Nos résultats rendent évident que le phénomène fondamental est d'une nature assez complexe, et qu'il devra dépendre d'organisations nerveuses supérieures. A ce point de vue, l'hypothèse de SALMON paraît préférable aux autres, elle est pourtant d'une forme trop générale ou indéterminée pour rendre compte même de faits cardinaux. On pourra attendre que l'explication du phénomène devra renfermer, en synthèse, les deux opinions différentes (celle de SALMON et celle de SCHWARTZ et MEYER, GRAHAM BROWN etc.) qui ont été exprimées sur le phénomène de SALMON.

Ce sont surtout les faits suivants qui déterminent l'explication.

L'action motrice secondaire, dont la physionomie est conforme à celle de l'acte accessoire, ne se manifeste que liée au mouvement principal ou à un acte moteur pareil.

Elle se présente, provoquée par l'acte nommé, en suite de l'intention motrice relative exclusivement à cet acte unique, non à l'acte accessoire. Cela se trouve confirmé de ce qu'on perçoit, en sensation bien prononcée, comment le mouvement résultant diffère de celui qu'on a voulu faire.

Elle se montre liée à l'acte provocateur d'une manière coordonnée, en le suivant comme un écho de l'acte accessoire précédent. Leur ensemble reproduit la forme générale de l'acte inducteur.

L'apparence du phénomène porte à penser, en premier lieu, qu'une partie dominante du mécanisme nerveux qui vient de déterminer l'acte accessoire reproduise, dans une intensité fort réduite, son état actif précédemment répété, et qu'elle soit mise en activité par des impulsions dérivées de l'innervation de l'acte principal. Il faut donc admettre que l'exercice inductrice, en activant communément les mécanismes nerveux des actes principal et accessoire, ait pour effet d'établir une connexion fonctionnelle entre eux, de sorte que leur liaison coordonnée en soit déterminée. Une telle connexion paraît en effet bien concevable, par exemple en forme d'une facilitation du passage synaptique (*«Bahnung»*, EXNER) dans des parties contigües aux deux mécanismes, parties dont l'activité correspond à la combinaison simultanée des deux actes, et qui sont ainsi préparées à laisser irradier des impulsions de l'une à l'autre. Comment expliquer pourtant la coordination de l'action secondaire avec le mouvement principal? Voilà la difficulté fondamentale. Pendant l'induction précédente les deux actes moteurs sont exercés en liaison coordonnée, cela n'offre rien d'inconcevable, l'un et l'autre étant ici dirigé par l'intention consciente et même attentive, ainsi que sous contrôle sensitif. D'autre part, dans l'épreuve critique suivant l'intention motrice est bornée à commander le mouvement principal unique (ou l'acte provocateur), mais l'acte accessoire se présente encore, comme action secondaire, sous physionomie identique et seulement affaiblie. L'action secondaire ne peut donc être dirigée qu'au moyen de l'irradiation supposée, par des impulsions dérivées de l'innervation de l'acte principale. Ce processus doit donc se passer dans des parties centrales auxquelles appartient la suprématie coordinatrice. Sur les fonctions ou les arrangements nerveux qui déterminent de tels effets, nous n'en savons presque rien de plus près, et ce qu'il nous est permis d'en présumer est peu de chose.

Pour parvenir à comprendre, en quelque mesure, les faits étranges dont il s'agit, il faut les envisager sous des aspects étendus, autant que possible.

Remarquons d'abord que le phénomène offre une analogie frappante à la mémoire ou à l'association psychique. Il peut bien se nommer mémoire motrice, il n'est pas autre chose qu'une association ordonnée d'éléments moteurs récemment exercés. Il en paraît fort probable que l'un et l'autre phénomène soient des manifestations différentes du même processus fondamental appartenant généralement au système nerveux central. Dans le cas de l'association psychique l'apparence des phénomènes de la conscience, leur empreinte d'organisation, leur enchaînement régulier portent à admettre «des conditions coordonnées», c'est-à-dire une complexité ordonnée des actes concourants. Quant à notre phénomène nous retombons, à cet égard, à la difficulté déjà signalée. L'innervation motrice, n'offrant aucun reflet sur la conscience, reste hors de la portée de l'observation introspective; rien n'en indique la complexité, rien n'inspire des raisons à l'admettre. Il est donc naturel de penser que l'innervation motrice soit d'une constitution comparativement simple et qu'elle soit dirigée par des influences intentionnelles ou sensitives, opinion rendue fort contestable déjà par les actes automatiques ou machinaux. Dans notre cas, de telles influences relatives à l'acte accessoire paraissent tout-à-fait exclues et nous arrivons donc à conclure qu'il faut attribuer à l'appareil nerveux moteur une structure fonctionnelle dont la complexité et la perfection soient comparables à celles des régions du sensorium et de la conscience.

Notre résultat peut se formuler en d'autres termes. Le mouvement principal, étant exercé en connexion avec l'acte accessoire, en subit une modification dont l'innervation appartient seulement à l'appareil moteur et paraît indépendante du domaine sensitif. La modification, c'est-à-dire l'action secondaire induite, se trouve conforme à la cause, l'acte accessoire, voilà en quoi consiste l'énigme à deviner. On pourra chercher à s'en approcher en considérant d'autres cas de modifications motrices analogues, qui offrent les traits distinctifs de ne pas dépendre d'éléments sensitifs (conscients ou facultativement conscients) et d'avoir une forme coordonnée qui correspond en quelque façon à celle de leur cause. De plus, il faut y mettre en rapport ce que notre connaissance actuelle nous permet de supposer sur l'organisation fonction-

nelle du système nerveux moteur. Exposons d'abord en commun l'un et l'autre, pour procéder ensuite à y comparer nos résultats.

IV. Sur l'organisation fonctionnelle présumable du système nerveux moteur.

On peut distinguer quatre groupes principaux d'innervations, appartenant à un acte moteur. Trois d'entre eux (α , β , δ) le déterminent en commun à priori, un quatrième (γ) y est consécutif et peut en influencer des phases suivantes.

α . L'innervation provocatrice, probablement un aggrégat d'impulsions, mettant en jeu l'action nerveuse qui produit l'acte moteur. La voie principale en est le faisceau pyramidal.

β . Certains autres arrangements, conditions ou états d'innervation dont les actions se combinent à celles du groupe précédent, pour ainsi déterminer le résultat moteur final. La fonction caractéristique de ce groupe est de modifier ou influencer l'acte moteur sans le provoquer.

γ . Des impulsions centripètes, engendrées dans les parties mobiles par voie mécanique à la suite de l'acte moteur. De ces impulsions certaines sont évidemment sensibles, mais il faut en présumer d'autres qui ne parviennent qu'à des régions motrices et restent en dehors de la conscience. Il s'agira ici surtout de cette dernière espèce dont la fonction est purement motrice. Observons que ce groupe renferme aussi les innervations de l'appareil vestibulaire.

δ . Des innervations directrices, d'origine corticale, agissant sur celles du groupe β peuvent former encore un groupe qui sera caractérisé plus tard.

Ce sont les phénomènes cérébelleux qui, en premier lieu, font présumer le deuxième groupe β . Effectivement, le défaut de la fonction du cervelet n'abolit point la motilité, il a pour effet de la décomposer, d'une manière inconnue, ainsi que d'affaiblir un peu le tonus musculaire. Les phénomènes en question, les effets d'une innervation cérébelleuse déficiente, représentent tous des modifications anormales des mouvements. Une fonction nerveuse dont le défaut produit de tels symptômes revient évidemment à celle qui, exprimée d'une manière générale, a été attribuée au groupe β .

A l'innervation motrice directe concourent ainsi les groupes α et β . Pour ce processus, il faut admettre à priori toutes les

possibilités théoriques. Ainsi leurs actions peuvent en partie être associées, sans dépendance mutuelle, en partie se déterminer ou influencer l'une l'autre. Dans le premier cas ces actions ont des effets séparés, c'est-à-dire elles produisent des caractères ou des composantes motrices différentes, dans le second elles se combinent en façon d'une interférence dont le résultat détermine un effet moteur particulier.

Tout l'appareil moteur nerveux qui réalise les fonctions du groupe β , c'est-à-dire auquel sont dûs, non l'initiative des mouvements, mais certains de leurs caractères principaux, soit nommé ici le système de disposition, exprimant qu'il sert par préférence à disposer la motilité. A cet égard il reste indifférent en quelle mesure cela se fasse en établissant des dispositions synaptiques variables, par voie d'interférence, ou en réglant directement des composantes du mouvement. Il faut supposer que le système de disposition soit influencé, et ainsi son action modifiée, par des impulsions spéciales diverses. De telles innervations peuvent dériver du cerveau, en partie associées au groupe α , en partie émanant des sphères sensitives et transmises par l'intermédiaire de régions corticales y reliées. Il convient de regarder ces dernières impulsions présumées comme un quatrième groupe principal servant à l'innervation motrice, c'est le dernier groupe δ que nous avons annoncé ci-dessus. Enfin, aussi le groupe γ a sans doute la fonction d'influencer la disposition. Les vastes connexions du cervelet avec les différentes parties du système nerveux indiquent un domaine très étendu auquel il paraît bien permis d'attribuer ces fonctions dispositives. Aux faisceaux de GOWERS et de FLECHSIG ainsi qu'au nerf vestibulaire peut-on attribuer des fonctions du groupe γ . Les voies d'association entre diverses régions de l'écorce cérébrale et l'écorce du cervelet, les voies cortico-ponto-cérébelleuses, paraissent propres à servir aux innervations du groupe δ . Il en est de même des connexions cérébrales du noyau rouge. Aux noyaux moteurs se terminent des voies dispositives (cérébelleuses et vestibulaires) et provocatrices (le faisceau pyramidal), à ce lieu de contact peut donc s'établir l'interférence supposée entre les deux espèces d'innervation α et β . En descendant par la protubérance le faisceau pyramidal émet des collatérales qui se rendent aux noyaux protubérantiels. Par cette voie les impulsions provocatrices exercent des influences dispositives. Voilà quelque illustration anatomique. D'ailleurs, il ne nous est pas nécessaire d'entrer en des détails anatomiques.

Le système de disposition n'est ici défini, il importe de l'observer, qu'au point de vue fonctionnel, rien ne peut se dire, évidemment, de plus près sur sa localisation anatomique. A n'en pouvoir douter, des parties considérables de cerveau, le cervelet et l'appareil vestibulaire devront y appartenir. Remarquons aussi que j'entends ici par le système nerveux moteur tout l'ensemble d'organisations nerveuses servant à la fonction motrice, exceptés les territoires corticaux des sensations et de la conscience ainsi que les voies conductrices engagées seulement à y apporter des impulsions.

Allons envisager comment la disposition présumée peut s'éclaircir par des données accessibles.

Les phénomènes irritatifs immédiats consécutifs à des destructions étendues du cervelet sont très caractéristiques et bien connus. Il s'observe une tendance incoercible à tomber, à dévier ou à tourner constamment dans une certaine direction. Or, ce n'est que le formuler autrement que de dire que de grands groupes de mouvements, peut-être leur majorité ou tous, se trouvent modifiés d'une manière-uniforme ou systématique, et en rapport manifeste aux qualités de l'espace. Les mouvements ont acquis une composante de direction commune nouvelle qui se leur impose sans ou contre la volonté et dont il faut ainsi chercher l'innervation dans l'appareil moteur pur, hors de la conscience. Si le phénomène fondamental s'explique donc par une altération du système de disposition, il devra révéler quelque chose sur la forme de sa fonction. Les dispositions motrices déterminées par le concours du cervelet se rapportent, il faut le conclure, aux caractères locaux des mouvements et s'étendent sous type uniforme à un grand nombre de mouvements divers. Cela implique encore une conclusion. L'appareil nerveux moteur doit renfermer un arrangement ou un mécanisme qui réalise une transformation générale et systématique des impulsions motrices. Celles qui parviennent aux muscles sont graduées conformément aux actions anatomiques des muscles, mais les impulsions centrales soumises aux influences dispositives montrent un rapport évident aux caractères géométriques de l'espace. Il faut donc admettre un appareil qui transforme ces dernières combinaisons à celles de l'innervation périphérique. Cet appareil transformateur est ainsi appliqué en contact fonctionnel avec le système de disposition, et leur partie ou leur base commune constitue, pour ainsi dire, une rédaction ou une représentation des formes locales

extérieures de la motilité générale. Pour la majeure partie, pour les mouvements de locomotion, ces formes correspondent à la géométrie de l'espace. Restent quelques fonctions motrices, celle de la parole par exemple, qui se rapportent à d'autres conditions extérieures, d'espèces différentes. Aussi pour ces derniers cas il faut présumer une analogue représentation coordinatrice des innervations, c'est-à-dire conforme aux conditions particulières.

Voilà donc un principe coordinateur général, appartenant au système de disposition. C'est par lui que l'innervation motrice est dirigée en façon systématique suivant les formes de l'orientation. Les impulsions y sont réunies, ou au moins influencées, en des groupes ou des combinaisons variables de nombre immense, correspondant à ces diverses formes.

Ce que nous savons de plus sur le cervelet, est-il compatible avec les fonctions supposées? La structure de cet organe est partout uniforme et à la fois d'une grande complexité et d'un ordre systématique singulier. Cela indique une multitude de connexions systématiques entre des voies conductrices diverses, ayant un but fonctionnel général, le même pour toutes les parties du cervelet et pour tous les animaux. Un tel arrangement paraît bien propre à servir aux fonctions attribuées ci-dessus au principe coordinateur et à l'appareil transformateur, savoir à rédiger des groupes centraux d'impulsions motrices pourvus de caractères locaux divers, et à transformer ces groupes en d'autres relatifs à l'innervation périphérique. Or, il faut de plus exiger, comme nous le verrons plus tard, que les premiers groupes, et par suite aussi les seconds, soient variables suivant les conditions locales des parties mobiles du corps, ce qui nécessite encore des arrangements systématiques pour établir ces modifications. Voilà, en total, une fonction d'une immense complexité, qui ne paraît réalisable que par des arrangements communicatifs systématiques, — comme, pour illustrer par un exemple figuré, des expressions algébriques contenant les variables x, y, z etc. se transforment en d'autres qui contiennent de nouvelles variables u, v, w etc., par un système d'équations qui lient les deux groupes de variables l'un à l'autre.

Nous connaissons que le cervelet influence la tonicité musculaire d'une façon coordonnée, en correspondance aux directions. On a cherché assidûment à localiser des centres cérébelleux dirigeant des groupes de muscles différents, sans y avoir eu encore de

succès définitif. Les hypothèses auxquelles nous sommes conduits ici sur la fonction du cervelet sont d'une nature assez générale et n'en expriment rien de plus près. Nous nous trouvons hors d'état de discuter la question si cette fonction renferme quelque composante pour laquelle ou pourrait admettre une localisation. La complexité d'une telle fonction fait douter toutefois qu'il y en ait aucune composante simple ou primitive soumise à une localisation.

L'influence qu'exercent les canaux semi-circulaires du labyrinthe sur la motilité est du même type de coordination systématique, il se rapporte aux directions. Il paraît que l'influence en question s'étende à toute la motilité intentionnelle, et toutes les réactions partielles diverses, celles des fonctions motrices ou des parties mobiles différentes, montrent une direction commune. Nous retrouvons ainsi le fait cardinal déjà signalé concernant la fonction du cervelet: De diverses actes moteurs intentionnels, et ici probablement tous ces actes, se trouvent uniformément modifiés contre l'intention de la volonté, par l'accès d'une composante de direction nouvelle commune. Des raisons positives que j'ai exposées dans un mémoire précédent¹¹ portent à croire qu'il s'agisse ici, en effet, de réactions immédiatement motrices, non provoquées par l'intermédiaire sensitif, et que les sensations vertigineuses ne soient que secondaires, consecutives à l'effet moteur. L'action vestibulaire, étendue à toute la musculature intentionnelle, et due à une irritation transmise par un petit nombre de fibres nerveuses, devra donc être attribuée à un grand appareil d'organisation complexe, comme nous l'avons présumé. Les trois paires de canaux semi-circulaires représentent, pour employer des termes figurés, de différents claviers ou registres coordinateurs du système de disposition d'où celui-ci est manié par les rotations du corps, fonction coordinatrice bien remarquable. Les dispositions motrices en établies sont les plus étendues et systématiques, et elles correspondent, relativement à la direction, exactement à l'excitation provocatrice.

Voilà ainsi un nouveau groupe de faits significatifs. La disposition motrice subit par l'influence vestibulaire une modification systématique conforme au caractère local de la cause excitante. Il en est de même d'un autre phénomène bien connu qui est lié au précédent par une connexion fonctionnelle, c'est l'influence qu'exerce la position de la tête sur le caractère local des réactions vestibulaires. La direction d'une réaction vestibulaire quelcon-

que reste en effet constante relativement à la tête, ou varie par rapport au tronc en correspondance exacte à l'orientation de la tête. La partie du système de disposition qui régit le tronc et les extrémités est donc ici influencée par des impulsions liées au mouvement de la tête (y comprises celles qui en sont générées), d'une manière systématique et en conformité au mouvement. Nous observons donc dans l'un et l'autre cas un accord exact très remarquable entre le caractère local de la modification dispositive et celui de la cause agissante.

Quelques réflexions générales peuvent se faire sur les modifications en question. Si les formes de la disposition motrice correspondent à celles de l'orientation, c'est-à-dire si les innervations motrices sont rédigées conformément à l'orientation, il faut attribuer à un tel arrangement beaucoup d'importance fonctionnelle, ce qui paraît exiger que la correspondance soit variable avec l'orientation et qu'elle doive toujours y rester conforme. Il en est ainsi des deux cas que nous venons de considérer. Le second en paraît surtout propre à éclairer ce point de vue fonctionnel. A quoi bon avoir la disposition motrice en accord local avec la position de la tête? Il suffit de se rappeler que les perceptions de l'espace fournies par les deux sens supérieurs, la vue et l'ouïe, sont en relation fixe à la tête. Par suite, l'arrangement en question met les caractères locaux de la motilité en rapport direct et fixe aux perceptions visuelles et auditives de l'espace. En d'autres termes, il réalise un tel rapport dont la nécessité paraît évidente *a priori*. Voilà un but fonctionnel important, bien propre à nous offrir une explication suffisante et à nous permettre d'étendre le point de vue appliqué.

Notre orientation varie avec les positions mutuelles des parties mobiles du corps, avec la position du corps relative à la pesanteur et avec son déplacement, rectiligne ou rotatoire. Les influences qu'exercent ces diverses espèces de changements locaux sur le système de disposition doivent s'y transmettre par des impulsions associées aux changements et appartenant aux groupes d'innervations α , γ et δ ci-dessus définies. Considérons-en les impulsions afférentes motrices (suivant notre terminologie) du groupe γ , en faisant abstraction de l'action vestibulaire. Elles proviennent d'excitations mécaniques dues aux tensions ou aux déplacements des parties mobiles, dans l'acte moteur. On s'accorde en effet d'admettre des éléments nerveux récepteurs de diverses espèces, exposés à de telles influences mécaniques. Quels que soient ces

éléments, la manière coordonnée de leurs excitation produira de tels rapports entre les impulsions simultanées engendrées dans un instant d'un acte moteur que leur ensemble fournira, implicitement, une représentation symbolique de la position actuelle des parties mobiles. Elles apportent au système de disposition des influences qui reproduisent l'orientation actuelle, en vertu de certains caractères implicites qui symbolisent les formes géométriques de l'espace. Or, dans l'appareil influencé se trouve réalisée une représentation locale pareille, nous venons d'en voir quelques manifestations. Cela rend compréhensible que la modification dispositive qui résulte des influences apportées pourra montrer un caractère local correspondant. Il en paraît aussi moins étrange que de se figurer la représentation systématique locale attribuée au système de disposition, elle se présente comme la conséquence ou la continuation fonctionnelle du principe analogue, établi dans le système de ses connexions afférentes par l'origine coordonnée des impulsions y transmises. Remarquons que les mêmes considérations s'appliquent aux influences dispositives du groupe δ provenant des sphères visuelles et auditives. Il y a donc lieu de croire, pour l'un et l'autre cas, qu'un aggrégat d'impulsions simultanées soit pourvu, sous forme implicite, d'une distinction locale correspondant à son origine, et qu'il communique un pareil caractère à la modification dispositive qui en résulte.

Envisageons, pour illustrer l'exposé précédent, comment il faut dessiner le schéma de l'innervation motrice. Des raisons psychologiques paraissent indiquer que l'innervation motrice originaire soit constituée ou rédigée conformément à l'idée que nous avons sur l'effet moteur prévu, sur son but immédiat. Dans le contenu total de cette idée se présente surtout le caractère local du mouvement, d'où il est naturel de penser que cet acte d'intention locale communique au système de disposition une influence correspondante (du groupe δ), propre à déterminer le caractère conforme du mouvement, influence qui peut se nommer convenablement l'innervation dispositive primaire. C'est maintenant grâce à son état actuel, ajusté par toutes les influences actives, que le système de disposition effectue correctement l'ordre donné par l'impulsion provocatrice (α). Lorsque le corps ou ses parties diverses subissent des changements de position habituels, la disposition en est influencée d'une manière correspondante, son action coordinatrice en est changée de sorte que les innervations résultantes se trouvent appropriées aux nouvelles

positions. Prenons un exemple: Étant debout je porte la main à la bouche, et je fais ensuite, étant couché, le même mouvement. Au moins l'impulsion provocatrice et en grande partie l'innervation dispositive primaire peuvent être supposées identiques pour les deux cas. C'est la disposition motrice qui est ici modifiée suivant l'orientation différente, sous l'influence du changement systématique des impulsions générées par l'action de la pesanteur (?), ainsi que sous l'influence analogue d'origine cérébrale. Il en est encore de même si l'on admet une autre position de la tête relativement au tronc. Nous avons vu plus haut que la disposition est modifiée conformément au changement de position de la tête. Pour ce troisième cas il n'est donc pas encore besoin de supposer une autre innervation provocatrice, c'en est l'effet qui est autrement disposé.

Les idées ici présentées font attendre que le système de disposition ne doive pas, en général, mettre en jour sa fonction sous des formes frappantes. Toutes les modifications y produites par des changements d'orientation habituels n'ont pour effet présumable que de rendre les dispositions conformes aux conditions locales changées. Il faut cependant admettre que, dans des cas d'influences non habituelles, le système de disposition devra subir des modifications anormales et prêter aux mouvements des formes anormales. L'excitation vestibulaire constitue un tel cas, nos expériences probablement un autre pareil, comme nous le verrons de plus près.

Ajoutons encore quelques considérations générales. Le nerf vestibulaire manque, comme on sait, de tels prolongements à l'écorce cérébrale qui pour les appareils nerveux des sens fournissent leur connexions avec des sphères sensibles corticales. Ce fait ainsi que d'autres raisons trouvées par voie expérimentale m'ont porté,¹¹ il a été dit plus haut, à refuser à l'appareil vestibulaire le rôle d'un organe de sens et à lui accorder une fonction primaire relative à la coordination motrice. Or, les connexions vestibulaires bien connues avec l'écorce du cervelet offrent tant d'analogie avec les voies de projection sensibles qui se terminent à l'écorce cérébrale qu'on pourra chercher à établir le rapport ou l'analogie principielle entre cette fonction vestibulaire motrice et la fonction générale des sens. Les idées théoriques que nous avons développées paraissent bien s'accorder à un tel point de vue. Les organes de sens apportent au domaine fonctionnel du cerveau des représentations nerveuses des phénomènes extérieures.

ils nous mettent en rapport avec les réalités extérieures. D'autre part, on peut dire, sans rien présumer de plus près sur la fonction, que l'appareil vestibulaire met la motilité en quelque sorte de relation géométrique ou mécanique à l'espace, en communiquant à la motilité des caractères locaux conformes à ceux de l'excitation normale. Et cette fonction est, il faut le remarquer, d'une généralité et d'une exactitude qui la rendent comparable, en principe, même à la perception visuelle de l'espace. Encore une telle comparaison peut se faire. La sensibilité de réceptions cutanée et profonde représente pour notre conscience d'une part le contact de notre corps avec le milieu extérieur d'autre part l'orientation du corps. De même, par les impulsions apportées au cervelet par les faisceaux de GOWERS et de FLECHSIG, la motilité est reliée, suivant notre hypothèse, avec l'orientation, en dépendance conforme et systématique.

L'activité musculaire montre deux composantes si différentes qu'il faut supposer hypothétiquement, comme je l'ai fait dans un autre mémoire.¹² que leurs mécanismes nerveux soient en partie séparés. Ce sont le déplacement des parties mobiles et leur maintien en position constante, l'acte cinétique et l'état stationnaire. Ces deux phases sont liées l'une à l'autre non seulement en connexion successive mais aussi en combinaison simultanée, de sorte que, en général, à l'acte moteur concourent la phase cinétique de certains muscles et l'état stationnaire d'autres. Ce dernier détermine évidemment, à un degré notable, l'effet moteur résultant et le caractère local des mouvements devra donc varier en quelque mesure seulement avec les changements de l'innervation stationnaire, l'innervation cinétique étant supposée constante. Il s'ensuit qu'au moins en partie la disposition motrice peut se rapporter exclusivement à l'innervation stationnaire, d'où résulte la possibilité que ces deux fonctions peuvent être réalisées, en quelque étendue, par des appareils communs. Pourtant, il faudra toujours admettre qu'aussi l'innervation cinétique soit sujette à l'influence dispositive, sans cela elle ne serait pas variable conformément aux situations locales. Or, il paraît possible ou même probable, d'après ce qui précède, que la disposition cinétique soit, au moins en partie, secondaire, c'est-à-dire consecutive à la disposition stationnaire ou en déterminée. En effet, lorsque les phases d'innervation cinétique et stationnaire se succèdent immédiatement, il y a lieu d'admettre entre elles une relation fonctionnelle. Considérons un acte moteur qui a pour but, comme

à l'ordinaire, d'établir une certaine position, à partir d'une autre position donnée. Comme la phase cinétique, le passage convenable habituel entre les deux positions, est déterminée par celles-ci, l'innervation cinétique est aussi définie, en principe, par les deux innervations stationnaires. Pour cette dépendance nos idées font admettre un mode probable. Certaines conditions dispositives s'établissent conformément au but définitif de l'acte moteur et doivent ainsi se rapporter à l'innervation stationnaire relative à la position terminale. Rien ne paraît empêcher que leurs actions dispositives puissent s'étendre aussi à l'innervation cinétique, qui se trouve ensuite exposé à l'influence de l'innervation stationnaire préexistante relative à la position de départ. Voilà donc la possibilité théorique que la disposition soit en partie liée à l'innervation stationnaire, et que l'innervation cinétique en reçoive, à la fois, l'influence directrice nécessaire. Regardons un exemple, le nystagmus vestibulaire ou cérébelleux. La disposition stationnaire changée détermine une position conjuguée des yeux qui diffère du résultat normal de l'intention centrale actuelle (consciente ou non consciente). La déviation ou la rotation des yeux ainsi produite engendre des impulsions afférentes d'où résulte une représentation centrale de l'écart entre la position actuelle et la position intentionnée. Enfin, la perception (consciente ou non consciente) de cet écart (suffisamment grand) reproduit ou ravive l'innervation centrale à établir la position intentionnée. Il en résulte un acte cinétique, la phase rapide du nystagmus, qui porte les yeux vers la position en question, mais non jusque-là. mouvement en général non conforme aux mouvements de regard normaux; la forme anormale en correspond au passage de la position de départ, qui est en général anormale, à la position intentionnée normale. L'acte cinétique paraît explicable comme résultant d'une innervation d'origine normale mais modifiée conformément à l'innervation stationnaire anormale. Il n'est donc point exclu ou même improbable que la fonction dispositive soit liée, en quelque mesure, à l'innervation stationnaire, hypothèse dont la probabilité s'aggrandit encore par ce qu'elle rend compte à la fois du phénomène bien constaté que le défaut de la fonction vestibulaire ou cérébelleuse affaiblit le tonus musculaire. Toutefois, il faut observer le caractère hypothétique du mode de connexion proposé entre deux fonctions nerveuses centrales. L'extrême complexité qu'offrent ces phénomènes défend évidemment de chercher à y entrer davantage par voie de raisonnement.

V. Essai d'explication générale des expériences, résumé.

Par les réflexions qui précèdent nous avons essayé de nous former quelques idées plausibles sur la nature de la coordination motrice. C'est là la question capitale d'où dépend la possibilité de comprendre les phénomènes révélés dans nos expériences, surtout la connexion coordonnée de l'action induite avec le mouvement principal et la conformité que montre la même action secondaire avec l'acte accessoire. Il paraît possible, en effet, d'en donner une explication générale fondée sur les idées que nous venons d'exposer, en mettant à l'écart toutes les circonstances spéciales. C'est au fond la même qui a été proposée plus haut en forme sommaire. Nous ne l'avons rendue que plus concrète, par l'exposé précédent.

On peut définir, au point de vue fonctionnel, un mécanisme central comprenant une grande partie du système nerveux moteur: la fonction principale en est, non de provoquer les mouvements, mais de leur déterminer des caractères cardinaux. C'est le système de disposition (avec l'appareil transformateur y joint), auquel est donc due, principalement, la fonction coordinatrice purement motrice. L'action secondaire induite peut s'expliquer comme la manifestation d'un état anormal changé de la disposition, changement produit en suite de l'exercice inductrice dans la partie active du système de disposition. Poursuivons l'esquisse faite plus haut dans notre discussion préliminaire. L'un et l'autre des innervations principale et accessoire résultent de la fonction de l'un et de l'autre de deux mécanismes nerveux moteurs, dont chacun renferme son «registre» dispositif. Or, les deux mécanismes agissant conjointement dans l'acte inducteur, leur association fonctionnelle implique probablement l'activité de certains autres centres moteurs, surtout de fonction dispositive, appartenant à un troisième registre d'ordre supérieur. Tous les mécanismes, qui ont probablement des parties communes, sont assujettis aux influences dispositives diverses que fait naître l'acte inducteur. Il est bien concevable, d'abord, que la fonction simultanée de ces mécanismes, et surtout l'activité du mécanisme associatif, pourra établir une dépendance, une connexion, entre les innervations principale et accessoire. Dans l'épreuve critique, lorsque l'intention motrice relative à l'acte principal ne met en jeu que l'innervation principale, la dépendance établie fait

agir aussi certains fragments du mécanisme de l'innervation accessoire, fragments appartenant, comme il suffit de l'admettre, à l'innervation dispositive. L'effet en sera des caractères du mouvement résultant conformes à ceux de l'acte accessoire, c'est à-dire l'action secondaire coordonnée. Regardons ensuite la seconde cause présumable du changement d'état dispositif sur lequel se fonde notre explication. Les influences dispositives nommées que subissent les mécanismes nerveux actifs pourront y produire de divers changements: Certains des éléments fonctionnels constitutifs peuvent se combiner autrement, gagner ou perdre de l'intensité d'action et par là changer leurs rapports mutuels. Il paraît probable ou possible qu'aussi par cette voie les innervations principale et accessoire se trouveront rendues dépendantes l'une de l'autre, ou nous revenons au cas précédent. Reste ainsi la possibilité d'une modification dispositive que nous sommes hors d'état de caractériser de plus près. Il faut seulement y appliquer le point de vue choisi plus haut pour mieux préciser la question cardinale du problème. La modification dispositive qui s'établit sous des influences dérivées de l'acte inducteur doit correspondre en quelque façon à l'acte accessoire, et elle se manifeste par des effets dispositifs conformes au même acte. Cet accord devra perdre beaucoup de son caractère étrange si l'on considère d'une part les cas ci-dessus examinés qui montrent une conformité analogue, d'autre part les raisons générales qui la rendent probable (p. 63).

Il paraît impossible de pousser plus loin, actuellement, l'interprétation du phénomène, les données accessibles ne suffisant point à décider sur la cause véritable. Il ne nous reste qu'à démontrer, que plusieurs circonstances cardinales relatives aux expériences se trouvent en accord avec l'explication proposée.

Observons d'abord que plusieurs des hypothèses proposées sur le phénomène de SALMON sont contenues dans notre théorie plus générale, elles en forment des composantes ou des fragments. Une activité de centres toniques est toute admissible, d'autant plus que la tonicité musculaire et la fonction dispositive semblent être liées directement l'une à l'autre. L'image kinesthésique de SALMON se traduit, dans notre terminologie, à l'intention provocatrice et à l'état dispositif changé. L'explication générale donnée par HENRIQUES et LINDHARD, qu'il s'agisse d'un acte reflexe, revient à une forme schématique de l'une de nos hypothèses alternatives, suivant laquelle des impulsions dérivées de l'acte inducteur viennent changer l'état dispositif, ce qu'on saurait

appeler, en effet, un réflexe dispositif. Arrêtons-nous un moment pour considérer les origines différentes des influences dispositives dont nous avons fait mention. Les principales en sont, suivant notre exposé précédent: des impulsions directes associées à l'innervation provocatrice, l'innervation dispositive primaire, des impulsions afférentes d'origines périphériques diverses (articulaires, musculaires, tendineuses, etc.). Parmi les dernières il faut admettre aussi des impressions cutanées, surtout un groupe généré par la déformation de la peau aux environs des articulations qui paraît propre à fournir des représentations significatives des positions des membres et par là propres à influencer la disposition. Or, c'est à une toute autre espèce d'excitation cutanée que HENRIQUES et LINDHARD attribuent le rôle de provoquer le phénomène de SALMON. Des raisons théoriques accessibles ne permettent ni à exclure ni à rendre probable cette opinion. Il en manque aussi la preuve expérimentale. L'excitation en question ne peut être, d'après l'expérience 8, ni la cause unique ni la cause provocatrice (directe) du phénomène, et enfin, par son absence dans notre expérience principale, elle n'en est pas une cause nécessaire.

Nous avons vu plus haut qu'il ne faut attendre des manifestations prononcées de la fonction dispositive que lorsque les conditions motrices se trouvent hors de leur cadre habituel. Il en est ainsi dans le cas de notre phénomène. Dans les expériences supplémentaires le mouvement inducteur est configuré exactement comme le mouvement principal: à celui-ci est pourtant superposée la tension musculaire représentée par l'acte accessoire. Voilà la complication anormale, qui implique des innervations motrices directes et des impulsions secondaires, les unes et les autres étrangères au mouvement principal habituel. Dans l'expérience principale il s'agit de même d'un mouvement de forme ordinaire affecté de plusieurs traits anormaux. Les conditions mécaniques diffèrent beaucoup de celles qui ont lieu dans la rotation réelle du corps, ce qui entraîne, entre autres, l'absence de l'irritation vestibulaire.

Considérons à ce propos une conséquence importante. Un acte moteur tout extraordinaire, dont l'intention est définie par le but proposé, ne rentre pas non plus dans le cadre habituel; on devra attendre de même, dans de tels cas, des caractères moteurs anormaux dûs à la disposition non appropriée. Les mouvements tout nouveaux diffèrent en effet des mouvements familiers à

deux égards principaux. La précision en est défectueuse et ils sont embarrassés par les tensions inutiles de plusieurs muscles dont les actions n'appartiennent point au mouvement. L'exercice poursuivie les rend plus exacts et plus déliés. Le défaut de précision est en grande partie attribuable à l'intention motrice encore inexacte. Or, surtout l'autre phénomène, la rigidité musculaire, paraît se diminuer assez vite indépendamment de l'intention consciente et, ce qui est remarquable, ce phénomène additif peut s'interpréter comme un cas varié du nôtre. Dans l'acte extraordinaire se combinent de diverses composantes motrices dont les associations habituelles renferment certains éléments moteurs primitifs. Comme ces derniers jouent ainsi le rôle de l'acte accessoire de nos expériences, ils devront, réduits en intensité, rester liés aux composantes nommées dans leur nouvelle combinaison et y ajouter des caractères étrangers de nature primitive. Ceux-ci sont de plus, suivant nos idées, d'origine dispositive et la tonicité musculaire et la fonction dispositive sont en partie associées, d'où ainsi une qualité tonique et diffuse du phénomène se trouvera bien admissible. Enfin, n'étant plus soutenus par des intentions motrices habituelles, ces fragments moteurs secondaires vont s'éteindre bientôt.

Pour les violonistes et les pianistes il est bien connu que de rudes efforts manuels sont très pernicieux pour l'exécution. Ils produisent une rigidité musculaire qui refrène ou étouffe les mouvements fins et délicats du jeu. Alors on n'a plus qu'à suspendre l'exécution jusqu'à ce que l'état normal se sera rétabli, après quelque temps. C'est bien, sans doute, l'action induite qui se manifeste ici. On pourra aisément en trouver d'autres exemples.

Entre certains des phénomènes observés et les phénomènes vestibulaires il y a beaucoup de ressemblance, qui rend probable l'affinité de leurs conditions, c'est-à-dire leur dépendance du système de disposition. La déviation de la marche qui s'observe dans l'expérience principale et celle produite par l'excitation vestibulaire sont d'apparence identique. Dans l'expérience 1 le bras se déplace de même façon qu'en suite de l'excitation vestibulaire, et dans le phénomène de SALMON il s'élève de cette même manière assez lente et progressive. Tous ces cas permettent l'explication que le changement de la position fasse suivre ou traîne après soi l'innervation spontanée: Celle-ci s'établit conformément à la position changée, après quoi la position change

de nouveau relativement au nouveau point de départ et ainsi de suite. C'est comparable au phénomène qu'une image visuelle secondaire, peinte sur des parties excentriques du champs visuel, attire le regard et le déplace par là sans cesse.

Suivant BARANY³ l'absence de l'intention motrice supprime la déviation vestibulaire du bras. On le démontre par le procédé de tenir le bras suspendu, précisément comme nous l'avons fait dans l'expérience 8, dont le résultat est aussi le même: L'action secondaire typique ne s'observe plus sous ces conditions. Dans l'un et l'autre cas la déviation est donc associée à l'innervation motrice appropriée, elle est explicable, suivant notre terminologie, comme un phénomène de disposition.

Quant au résultat étrange de l'expérience 10 il faut en suspendre la discussion jusqu'à ce qu'il soit confirmé ou complété par d'autres observations. Nous nous bornons ici à remarquer que l'appareil vestibulaire y offre aussi une analogie. En appliquant d'une manière symétrique, à l'un et à l'autre côté, des excitations vestibulaires électriques, on en trouve les deux effets se compenser de façon à ne donner aucun résultat sensible, ni moteur ni sensitif.

Suivant les idées générales auxquelles nous sommes conduits, le système de disposition ainsi que les influences diverses y exercées doivent agir tout en dehors de l'activité sensitive et de la conscience. Les faits sont favorables aussi à cette conséquence. La réaction sensitive vestibulaire, composée d'éléments kinesthésiques confus et d'une sensation de vertige intense, paraît être de nature secondaire, nous en avons déjà fait la remarque, son origine étant probablement certaines impulsions afférentes, générées par l'action musculaire qui constitue l'effet vestibulaire primaire. La sensation prononcée qui accompagne l'action motrice induite, dans nos expériences, s'explique de façon analogue. En faisant l'épreuve critique on établit l'intention relative au mouvement principal simple, ce qui fait attendre la sensation kinesthésique liée à ce même mouvement. Il résulte pourtant un mouvement différent, rien n'est perceptible d'où puisse être déduit un écart, et l'on éprouve la sensation kinesthésique toute inattendue associée au mouvement actuel. La qualité anormale de cette sensation se perçoit ainsi nettement et devra donner lieu à l'interprétation que le mouvement soit modifiée par une force étrangère. C'est donc de la différence perçue et imprévue entre le mouvement résultant et le mouvement intentionné que provient la sen-

sation secondaire dans notre expérience principale. Son caractère ordonné n'est ainsi que la suite nécessaire de son origine d'un acte moteur ordonné. D'autre part, il se comprend aussi qu'une intensité suffisante de la sensation pourra confondre la perception actuelle de l'espace et déterminer un état désorienté. C'est en quoi paraît consister la condition ordinaire du vertige. Ajoutons la remarque que le mal de mer se rattache probablement aux phénomènes dont il s'agit. En effet, les conditions connues qui produisent le mal de mer semblent excessivement favorables à la genèse du vertige de l'espèce ici démontrée.

L'action secondaire étudiée offre beaucoup d'intérêt en faisant voir le procédé élémentaire dont se forme une habitude motrice. Un acte moteur, exercé conjointement avec un autre, ajoute à celui-ci une copie affaiblie de soi-même. Voilà une base fondamentale à laquelle est due la formation de nos mouvements, leur adaptation aux buts fonctionnels. Observons à ce propos qu'encore un fait fondamental montre un rapport probable avec notre phénomène et paraît s'en mettre en lumière: Plus on répète un mouvement compliqué, plus il dévient automatique et s'échappe de la conscience. Les éléments ou les détails divers dont se compose le mouvement adhèrent les uns aux autres en degré croissant, et leur ensemble se provoque par une intention de plus en plus restreinte ou sommaire. Finissons par regarder un autre phénomène bien connu relatif à l'adaptation motrice, siégeant à un niveau coordinateur plus élevé, il nous fournit encore une illustration à l'existence et à la fonction du système de disposition. C'est la modification systématique des mouvements qui se développe à la suite du déplacement général que subissent les objets visuels vus à travers deux faibles prismes dont les arêtes sont dirigées au même côté. Au début, dès que les prismes sont placés devant les yeux, en faisant des mouvements habituels relatifs aux objets extérieurs (pour en saisir un, par exemple), on commet des erreurs constantes. Mais la fausse correspondance des mouvements aux positions perçues des objets va se corriger ensuite d'une vitesse remarquable. Assez peu de corrections faites sur des mouvements erronés produit le résultat correct immédiat de beaucoup d'autres mouvements, même sous-conscients. Il se rétablit une correspondance générale correcte par un nombre très modéré de corrections motrices actuelles. Cela indique un changement systématique de la coordination motrice, induit sous contrôle visuel par des influences dispositives cérébrales. Pour

l'expliquer il faut admettre, paraît-il, un principe moteur fonctionnel qui commande les directions des mouvements d'une manière générale et systématique, comparable à celle que montre l'appareil vestibulaire. La modification coordinatrice qui a lieu dans l'expérience optique décrite est bornée, suivant BARANY, à l'extrémité qui pratique des mouvements sous les conditions anormales. Il en est de même de notre action induite dans l'expérience 9.

Résumons brièvement le contenu du mémoire. L'objet en est un phénomène moteur général qui se développe par l'exercice continuée ou répétée d'un acte moteur. L'action secondaire ainsi induite représente une sorte de mémoire motrice élémentaire et consiste en ce que, si de l'acte exercé on exécute ensuite seulement une partie ou une composante convenable, celle-ci se trouve accompagnée de la partie restante, fort réduite en intensité, de sorte que l'acte total se reproduit avec certains détails affaiblis. C'est donc une association ou une adhésion d'éléments moteurs non intentionnés qui a lieu ici, hors du commandement de la volonté. N'ayant donné que l'impulsion relative à l'acte partiel, on perçoit nettement que le résultat moteur diffère de l'acte intentionné, sensation bien marquée qui peut, sous des conditions favorables, prendre un caractère vertigineux (Voir sur ce sujet l'introduction et les parties I, II).

Parmi ce que le phénomène offre de remarquable il faut considérer surtout la connexion coordonnée des diverses composantes motrices, la conformité de leur ensemble avec l'acte précédemment exercé. De là se dégage une conclusion générale. Ce fait démontre, indépendamment de toute explication, que des fonctions coordinatrices bien perfectionnées se passent tout hors du domaine de la conscience, dans l'appareil purement moteur. Voilà la circonstance qui rend surtout difficile de parvenir à l'explication du phénomène. Il ne reste qu'à chercher à la déduire de l'organisation fonctionnelle du système nerveux moteur (Partie III).

Ce que nous savons sur les fonctions motrices nerveuses et notamment les phénomènes cérébelleux et vestibulaires conduisent à distinguer, de l'innervation motrice active ou directe, deux espèces générales: L'une se constitue des impulsions provocatrices, qui font éclater l'acte nerveux d'où résulte l'effet musculaire. L'autre est représentée par certains arrangements ou états

nerveux ayant pour fonction principale de diriger ou de disposer l'acte moteur, soit en influençant, par voie d'interférence, l'innervation motrice, soit en déterminant directement certaines composantes motrices, surtout de nature tonique. Regardons, pour prendre une image grossière, une machine à calculer. En y posant les chiffres on dispose le résultat, puis le tour de manivelle le rend actuel. Il faut attribuer la seconde espèce d'innervation aux fonctions concourantes de plusieurs grandes parties du système nerveux, le cervelet, l'appareil vestibulaire, des territoires cérébraux en sont surtout notables. Nous avons nommé cet ensemble fonctionnel le système de disposition, il détermine des caractères cardinaux des mouvements et remplit donc par préférence une fonction coordinatrice. L'innervation dispositive est variable suivant les conditions locales actuelles, par des influences nerveuses d'origines diverses, l'état s'en maintient en correspondance correcte avec la situation actuelle (Partie IV).

Des conditions motrices extraordinaires doivent créer des influences dispositives anormales, d'où résultera un état anormal de l'innervation dispositive; les actes moteurs doivent alors montrer certains caractères anormaux, étrangers à l'intention provocatrice et indépendants de celle-ci. Ou bien, une intention motrice nouvelle, toute différente des habitudes jusque là exercées, devra produire un effet doué de caractères non intentionnés. Un tel mode de concevoir, en schéma fonctionnel, l'innervation motrice paraît offrir l'explication générale du phénomène dont il s'agit. L'exercice motrice précédente induit un certain état dispositif qui prête ensuite aux mouvements semblables des caractères accessoires conformes à ceux de l'acte exercé (Partie V).

Bibliographie.

1. J. E. PURKINJE, Ueber die physiologische Bedeutung des Schwindels und die Beziehung desselben zu den neuesten Versuchen über die Hirnfunctionen; Rust's Magazin für die gesammte Heilkunde, Bd 23, p. 284 (1827).
2. O. KOHNSTAMM, Demonstration einer katatonieartigen Erscheinung beim Gesunden (Katatonusversuch). Neurologisches Centralblatt, 34 Jahrgang, p. 290 (1915).
3. MAX ROTHMANN, Zum Katatonusversuch (KOHNSTAMM). Ibid. p. 421.
4. J. CSIKY, Über das Nachbewegungsphänomen (Katatonusversuch von KOHNSTAMM). Ibid. p. 775.
5. ALBERT SALMON, D'un intéressant phénomène d'automatisme qu'on remarque après les efforts musculaires chez les sujets sains. Revue neurologique, 1^{er} semestre, p. 27

(1916). 6. V. HENRIQUES und J. LINDHARD, Das SALMON-KOHN-STAMM'sche Phänomen. Neurologisches Centralblatt, 40 Jahrgang, Ergänzungsband, p. 30 (1921). 7. A. SCHWARTZ et P. MEYER, Un curieux phénomène d'automatisme chez l'homme. Comptes rendues de la Société de Biologie, vol. 85, N^o 27, p. 490 (1921). 8. DONNATT-BROWN, A Curious Physiological Phenomenon, Nature, Dec. 22, 1921, p. 529. 9. R. BÁRÁNY, Spezielle Pathologie des Cochlear- und Vestibularapparates, Lewandowskys Handbuch der Neurologie, Bd III, Spez. Neurol. (1911). 10. —, Discours tenus aux séances de la Société médicale suédoise, Stockholm. 11. HANS GERTZ, Zur Kenntnis der Labyrinthfunktion, Nordiskt Medicinskt Arkiv, Bd 50, Avd. II, p. 240 (1918). 12. —, Sur le mécanisme central des mouvements des yeux, Acta medica Scandinavica, Vol. LIII, Fasc. IV, p. 445 (1919). 13. HJ. ÖHRWALL, Über einige visuelle Bewegungstäuschungen, I. Charpentiers Täuschung, Skandinav. Archiv f. Physiologie, Bd 27, p. 33 (1912).

Stockholm, juin 1922.

Attempt at a differentiation of gonococcus types.¹

By

OLUF THOMSEN and ERIK VOLLMOND.

It is a universally made experience that various strains of gonococcus, even from apparently quite uniform cases of gonococcal infection, as for instance fresh urethritis, do not yield identical reactions to the agglutinating action of an immune serum produced by means of an arbitrarily chosen strain. Such a serum will give marked agglutination with some strains, less marked with others, and with others again, none at all. — Meningococci too, will give more or less marked agglutination reactions with such a serum.

Complement-fixation reaction has been less investigated, the statements hereof being contradictory, as some investigators allege to have found uniform and fine reactions in case of all the strains of gonococcus tested, whereas not in case of meningococcus strains, while others just state to have found the complement-fixation reaction less specific than the agglutination reaction, so that also meningococcus strains gave reaction with anti-gonococcal sera.

One of the underlying causes of these somewhat puzzling conditions might be thought to be that the species, gonococcus, in reality, should consist of several, serologically differentiable types, in the same way as recent years' investigations have proved it to be the case for the pneumococcus, the meningococcus, and several other bacteria.

For the purpose of examining this, we have cultivated 26 strains² from fresh urethritis in men in pure culture.

¹ Lecture delivered at The Biological Society on the 21st October, 1920.

² By strain we understand merely culture from one single definite case.

Technique.

The cultivation for obtaining pure cultures was performed by means of sowing on ascitic agar (2 $\frac{1}{2}$ % broth agar with 33 % sterile non-filtrated ascites, the agar having a slightly alkaline reaction, (litmus-paper).

With each strain is prepared one or several immune-sera by means of 3 to 4 intravenous injections into rabbits of killed gonococcus culture (killed by heating up to 65° for $\frac{1}{2}$ hour). The culture (ascitic agar) is emulsified in a 0.9 % solution of sodium chloride after 12—16 hours' growth. The injected doses were 1, 2 and 4 c. c. (the latter being repeated if necessary) of a suspension of a density corresponding to tube No. 4 of a standard scale prepared once for all by suspension of kaolin in distilled water. Each number in the scale, which consists of 6 tubes (Nos. 1—6) is of double the density as the subsequent one. The density of No. 4 corresponds to a gonococcus suspension of about 3 milliards per c. c.

The rabbits are inoculated every fifth day and bled to death, in case a specimen of blood drawn 5 to 6 days after the last injection yields the proper titre. As it soon proved that clear results could not be obtained by the application of simple agglutination and complement-fixation, these tests were combined with *absorption* with the various strains and subsequent agglutination, resp. complement-fixation test with the strain homologous with the serum. All the sera were in this way tested on all the various strains.

The technique applied was the following:

Agglutination test:

A 12—16 hrs old culture is suspended in a 0.9 % solution of sodium chloride, and diluted to a density as standard 6; killed by heating for $\frac{1}{2}$ hour to 65° C. In a series of tiny test tubes is measured off:

	Serum	Saline	Suspension of Culture Standard 6	Dilution of Serum
diluted 1 + 9:	0.05	0.15	0.3	1 : 100
	0.2	—	»	1 : 250
diluted 1 + 99:	0.1	0.1	»	1 : 500
	0.05	0.15		1 : 1000

The result is read off after 12, resp. 24, hrs' incubating at 56°. If the last tube (1:1000) gives a complete agglutination reaction, the test is continued in the same way with 1:2500, 1:5000, and so on, up to the limit for Titration.

Agglutination + Absorption:

Serum is diluted in saline 1 + 19. To 1 c. c. of the serum dilution is added 1 c. c. of a standard 1 suspension of culture, (killed by $\frac{1}{2}$ hr's heating to 65°). The mixture (1 : 40) is kept one hour at 37°. Centrifuged vigorously. Then agglutination with serum is undertaken in the following doses:

Serum diluted 1 + 39	Saline	Suspension of Culture Standard 6	Dilution of Serum
0.2	—	0.3	1 : 100
0.08	0.12		1 : 250
0.04	0.16		1 : 500
0.02	0.18	»	1 : 1000
furthermore 0.08	0.12	·	1 : 2500
diluted 1 + 9 0.04	0.16	»	1 : 5000

Read off as mentioned above.

Complement Fixation:

Hæmolytic system: 5 % sheep's corpuscle suspension in saline, rabbit immune amboceptor: 3 × titre dose, complement (guinea pig): $1\frac{1}{2}$ times the titre dose found in a preliminary experiment (with 3 × amboceptor titre dose). The culture employed as antigen, 12—16 hours old, is emulsified in saline to a density as standard 6, and killed by heating $\frac{1}{2}$ hour to 65°.

Serum	Complement	Antigen Standard 6
diluted 1 + 9 { 0.04 0.02 0.01	$1\frac{1}{2}$ × titre dose in 0.1 c. c. of saline.	0.1 · ·
diluted 1 + 99 { 0.04 0.02 0.01		· · ·

allowed to stand for fixation one hour at 37°, then is added 0.2 c. c. of a mixture of equal portions of a 5 % blood suspension and amboceptor dilution, of which 0.1 c. c. contains 3 times the titre dose for 0.1 c. c. of 5 % blood.

Complement-Fixation + Absorption:

0.1 c. c. of serum + 0.9 c. c. of standard 1 is kept for 1 hour (in a shaking-apparatus) at 37°; the bacteria are deposited by centrifugation, the serum being now applied in the doses:

	0.04
	0.02
	0.01
	{ 0.01
diluted 1 + 9	{ 0.02
	{ 0.01 otherwise as above.

Besides the necessary control tests to ascertain that the whole system works, the following controls are put up:

- 1) Serum 0.04 after absorption
- 2) Antigen 0.1
- 3) Serum for complement-fixation with the strain with which absorption is undertaken. This test should show complete or almost complete hemolysis.

[Only the titre dose of complement is added to the control tubes (in order to detect *any* absorption of complement if such occurs); except for 3) in which case $1\frac{1}{2} \times$ the titre dose is added.]

As the complement fixation test soon proved to yield the most reliable and clear results, one variable factor being here, at any rate, precluded, that is, the greater or less readiness with which different strains are agglutinated at the same concentration of agglutinins, we have employed the complement-fixation test for more elaborately than the agglutination test. To this comes, as a further advantage in employing absorption + complement-fixation instead of absorption + agglutination, that the result may be obtained in the course of a few hours, whereas, on using the agglutination test, one will have to wait for twenty-four hours on accounts of the slow occurrence of the agglutination-reaction. And, finally, the readings are more clear and more precise than in the agglutination test. It is necessary to use young (12—16 hours old) cultures as antigen, as older cultures will often inhibit hemolysis in themselves.

How large a quantity of complement-fixing antibodies that has been removed by absorption will appear from the complement-fixation test performed subsequent to the absorption test with the strain homologous with the immune serum.

If, for instance, a serum, prior to absorption, yields the following complement-fixation with its homologous strain (a)

0, 0, 0, 0, 20, 90,¹

¹ The figure 0 means: No hemolysis = maximum of reaction. The figure 100 means complete hemolysis = no reaction. The intermediate figures state the intermediate degrees of hemolysis.

and, subsequent to absorption with another strain (b)

0, 0, 0, 20, 90, 100,

with the homologous strain of the serum used as antigen in the repeated complement-fixation reaction test, it thus means, that strain (b) has removed half¹ of the antibodies.

If the complement-fixation reaction was

0, 0, 20, 90, 100, 100,

² 1 of the antibodies had been removed. If the complement-fixation reaction was

0, 20, 90, 100, 100, 100,

³ 8 of the antibodies had been removed, and so on.

Frequently a test ran the following course:

An immune serum yielded with its homologous strain (a) by simple complement-fixation, for instance

0, 0, 0, 0, 20, 60,

and with another strain (b) for instance,

0, 0, 0, 30, 70, 100,

Subsequent to absorption of serum with its homologous strain (a), the serum yielded the complement-fixation

70, 80, 90, 100, 100, 100 }
and after absorption } with the homologous strain
with strain (b): 0, 0, 0, 70, 90, 100 } (a) used as antigen.

After absorption with (b): 80, 90, 100, 100, 100, 100 with strain (b) used as antigen;

that is to say, strain (b) removed all the antibodies with which it reacted itself, leaving behind the antibodies which corresponded to the antigen specific, for strain (a), that is, about half of the aggregate concentration of antibodies of the immune serum. The homologous strain (a) removed all the antibodies both as far as itself was concerned, as for strain (b).

(As for the possible presence of antibodies with which the homologous strain does not reach, see in the following!)

A question which would be of importance for the conception of the structure of the antibodies, and of the herewith interdependent antigen, too, was, whether the difference in capacity for absorption for strains (a) and (b) should be thought to be due to a *greater avidity* between strain (a)'s antigen

² This, of course, presupposes that the decreasing doses of serum employed, decrease with 50 % each time. However, a slight irregularity will occur, because the doses, as mentioned above (page 80) fall from 0.01 to 0.001, on account of the easier measuring off.

and the antibodies, than between strain (b) and the antibodies, or, whether there was the question of a qualitatively quite distinct antibody, so that the immune serum might contain a portion of antibodies to which no corresponding antigen at all was found in strain (b), but only in strain (a).

We tried, therefore, if a larger quantity of antibodies could be removed by (b) by extending the time in which the strain was in contact with the immune serum from the usual period of one hour, to 2—3—4 and 6 hours, in one individual case, to 4×twenty-four hours.

After such periods having been allowed for fixation, the serum was again tested in regard to complement-fixation reaction with its homologous strain (a) as antigen, the result being that, after a lapse of one hour, no more antibodies were fixed by (b). Complement fixation subsequent to the named longer periods allowed for absorption (partly in the shaking-apparatus at 37°, partly without shaking), yielded quite identical results with (a), whether the absorption with (b) had lasted for 1 or 6 hours. After $1\frac{1}{2}$ hour's absorption, the maximum point was not yet arrived at. This, presumably, will warrant our drawing the conclusion that the divergence in intensity of fixation should not be attributed to difference in avidity, but to a qualitative difference in structure on the part of the antigen in (a) and (b).

Until further evidence is advanced, we would deem it most probable to assume that the individual gonococci within each strain are composed of a greater or less number of qualitatively different antigens, which we shall designate in the following as the partial antigens of the strain, and, that a greater or less number of these are common, resp. different, for two strains.

The common possession of a greater number of partial antigens will tend to gather the strains at issue into different groups.

The criterion for whether strains belonged to the same type was, therefore, if they were able to fix all or, at any rate, the essential part of a serum characteristic for the type. In this way we have classified the 26 strains tested by us in 4 groups, whose further characteristics will appear from the following.

We shall begin by accounting for one group comprising 5 of our 26 strains. This group, which we term group b, is the

one which, apparently, at any rate, compare later, is most readily characterizable as a connected whole.

We suppose that, of a strain belonging to Group b, each single gonococcus consists of a number of partial antigens as per diagram 1; that is to say, we encounter here, for instance, 5 partial antigens (1—5), and a portion of antigen, which probably consists of several wider or narrower Zones, which, at any rate, do not belong to 1—5. The designation of Zones, for the various partial antigens, has, of course been adopted in regard to the schematic representation: in reality, the indi-

Diagram 1

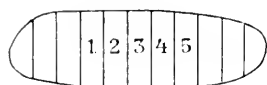


Diagram 2

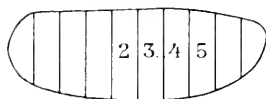
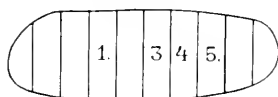


Diagram 3



vidual partial antigen molecules should, presumably, be thought to be mixed among each other.

The antibodies corresponding to the strain, now likewise consist of the antibodies 1—2—3—4—5, and, possibly more or less antibodies corresponding to several different antigens, which we have not further differentiated in the diagram, on account of its being the named 5 (the number, 5, is, of course, arbitrarily chosen), antibodies which afford the distinguishing feature of the serum. Another strain, belonging to the group, will perhaps be constructed as in diagram 2, a third as in diagram 3, and so on. That is, homology in the main points and yet some variation.

The immune sera corresponding to the strains within this group will show homology and heterology in conformity with the strains used for immunization (disregarding, for the present, diversities produced by individual reaction in the immunized rabbits). On the whole, it can be said, that the individual strains within the group will, essentially, absorb the antibodies from all the sera, albeit with some quantitative modifications, so that the homologous strain will, as a rule, absorb more completely than the other strains. If two strains be constructed perfectly uniformly, their absorption reaction will, of course, also be identical. By the simple complement-fixation test, on application of the usual technique, the results will be fairly uniform, whichever of the strains belonging to the group be employed as antigen.

If now we test another strain, not belonging to the group, we find that it likewise gives a distinct, although much feebler, complement-fixation reaction with a serum prepared from one of the strains of Group b. (b^2) This will be seen in the correlation on following page.

Now, it might be anticipated that the rather feeble complement fixation which appears on employing a strain other than those of Group (b) as antigen against a serum prepared from one of the strains of Group (b), might be due to one of the following causes:

either that the strain employed as antigen in the complement-fixation reaction test, should only possess a single of the partial antigens characteristic for Group b, in common with the b-strains, and that this common partial antigen should be equally well developed in the strain at issue and the b-strains, so that, therefore, only a slight portion of the antibodies of the serum, that is, that portion which was produced by the common partial antigen, would be able to react with the heterologous strain — *or*, that all the partial antigens were represented also in the strains outside the b-Group, but only in negligible quantities, these strains possessing, as it were antigen for all the individual antibodies of a b-serum, but in such small quantities as would only yield a feeble reaction.

Example:

Complement-fixation with a b^2 serum and a series of strains (of which 3, b^1 , b^2 , b^3 , belonging to Group b, and 13 not belonging to that group:

Complement-fixation with b^2 as antigen subsequent to absorption in the serum with the strains:

a	10, 20, 50, 70, 90, 100	0, 0, 0, 30, 60, 90
b^1	0, 0, 0, 0, 10, 50	80, 90, 100, 100, 100, 100
d	10, 25, 50, 60, 80, 90	0, 0, 0, 30, 80, 90
e	10, 20, 50, 70, 80, 90	0, 0, 0, 10, 50, 80
b^2	0, 0, 0, 0, 16, 70	90, 100, 100, 100, 100, 100
g	10, 10, 30, 50, 80, 90	0, 0, 0, 30, 60, 80
b^3	0, 0, 0, 0, 16, 60	90, 100, 100, 100, 100, 100
j	16, 20, 40, 60, 70, 85	0, 0, 0, 30, 70, 90
k	16, 20, 35, 70, 90, 95	0, 0, 0, 30, 60, 80
l	10, 10, 16, 25, 35, 50	0, 0, 0, 20, 80, 90
m	10, 10, 20, 50, 70, 80	0, 0, 0, 10, 50, 70
o	10, 16, 16, 25, 80, 80	0, 0, 0, 10, 50, 80
r	10, 20, 25, 60, 80, 90	0, 0, 0, 20, 80, 90
s	20, 25, 35, 60, 70, 80	0, 0, 0, 20, 50, 90
t	10, 16, 35, 40, 60, 70	0, 0, 0, 10, 70, 90
u	10, 25, 35, 50, 80, 90	0, 0, 0, 10, 50, 90

Finally, it might be that the antigen of the b-strain, which was not characteristic for the b-group (in the diagrams not represented by figures) had produced antiboides with which the strains other than those of Group b reacted.

The correct interpretation of this question is presumably of significance for the understanding of the structure of the individual strains of gonococci. Therefore, we shall subject it to a closer study.

As for the possibility that a strain not belonging to Group b, should contain all the partial antigens found in Group b, in slight quantities, however, so as to yield comparatively feeble reactions with the immune serum for the group, we think safe in precluding this possibility from the following reasons: 1) On employing a more concentrated (2—4 times) gonococcus emulsion as antigen, we did not always obtain a more vigorous reaction, and the slightly higher figure, which possibly appears in the readings, may be due to the circumstance that the denser suspension of gonococci does in itself give a stronger inhibition of hæmolysis. 2) By employing a denser suspension of gonococci for the absorption, or by re-

peating the absorption test several times with a fresh suspension of gonococci not belonging to Group b, we did not obtain any increased absorption of the antibodies of the serum. As an example we shall refer an experiment in which the absorption was performed four times by means of the usually applied technique, fresh gonococci being emulsified in the serum each time, and the mixture allowed to stand one hour at 37°, after which the gonococci were removed by centrifugation, fresh cocci were emulsified, and so on, four times in all.

Diagram 4.

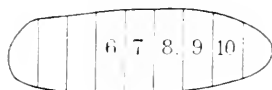


Diagram 5

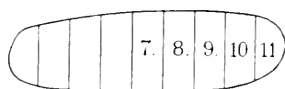


Diagram 6

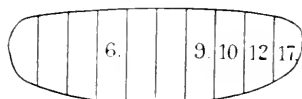
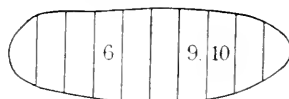


Diagram 7.



This experiment proved that the entire absorption reaction occurred during the first absorption test.

3) When an immune serum of Group b was subjected to absorption with a strain other than those belonging to the group, it will *always* cease to give reaction with this strain, whereas it will continue to react strongly with the strain homologous with the serum. This would hardly be possible in case the cause of the comparatively feeble reaction should be attributable to a quantitative and not a qualitative deficiency on the part of the antigen in the heterologous strains. For, a quantitative deficiency might very well have the effect

that only part of the antibodies would be absorbed, in which case, however, the thus prepared serum should be able to yield a reaction with a fresh portion of the gonococcus strain used for the absorption, which, however, proved not to be case.

We arrive, therefore, at the result that it is a qualitative deficiency on the part of certain partial antigens which distinguishes the strains outside Group b from those belonging to the group.

As to how far homology in regard to partial antigens between a strain belonging to Group b, and a strain outside the group, should be sought within the individual partial antigens characteristic of group b, or outside these, that is to say, among the antigens not represented by any figures in the diagram, this remains an open question. We would deem it most probable that the homology should be to seek in the latter place.

If, from *group b*, we proceed to consider the *largest group* of our material, called *Group a*, this consists of 14 strains of gonococcus, constituting, as it were, the basic type of gonococci, as most of the strains come under it. This latter group, however, does not seem to form a unity to such a degree as does the former, its individual strains showing, it is true, a considerable congruity in their serological relationships, but having also much to distinguish them from each other. Just as in Group b, it not unfrequently happens that one strain (diagram 4) is able completely to absorb another strain's (diagram 7) serum, while, conversely, the strain of diagram 7 is only able partially to remove the antibodies from diagram 4's serum. To account for this phenomenon, we would suppose that diagram 4 possesses some partial antigens which are absent in diagram 7, and which would therefore also manifest itself in the corresponding antisera. The possibility of individual divergencies in the antibody-producing rabbits should, however, constantly be borne in mind (of this later). As an illustrating example of *some* strains within Group a, we might then set up the diagrams 4, 5, 6, 7. More than was the case in Group b, some single partial antigens, characteristic of other groups, may occur within the individual strains. 6, 7, 8, 9 and 10 are thus characteristic of the group, but some strains have, besides, 11, 12, 17, etc., that is to say partial antigens from other groups. Besides, the strains of Group a, have, just like

all other gonococci, some antigen (that which is not represented by figures) which, to a greater or less extent, is common to all groups, and also partially common to the antigen found in a closely related species such as the meningococcus, to which cause we may assign the fact that the gonococcus and the meningococcus can, to some extent, react with each other's sera.

It is, on the whole, the rule, that the strains belonging to this large group do not absorb the antibodies from the various sera so completely as do the strains homologous with the individual sera. All transitional states are met with, so that one extreme is represented by strains which absorb almost equally well with the homologous ones, while the other extreme is assumed by strains that absorb so comparatively negligible quantities as to arouse doubt as to how far they should be included in the group or not.

As a *third group*, (called Group c) we have established 5 strains which showed a certain agreement also in other relations than the serological ones: thus, they showed a strongly mucous growth, (a phenomenon which we have however encountered also in several of the strains not belonging to Group c) and, furthermore, they all proved more or less to inhibit hæmolysis even in quite freshly prepared suspensions of 18—24 hrs old ascitic agar cultures.

This inhibition of hæmolysis did, however, not prevent our examining how much the strains absorbed from the individual sera, as these did not thereby acquire properties for inhibiting hæmolysis.

The individual strains within Group c did not show such congruity in relationships, mutually, as did those of Group b (by application of above-named b^2 serum as type-specific serum); however, there could be no doubt but that they constituted one distinct group, (the diagram for their structure may easily be constructed in analogy with the diagrams of the above-mentioned groups).

Finally, we have placed in a *fourth group* (d) those 2 strains, which, taken separately, seem to stand isolated, in so far as they do not agree with any one of the other strains.

This should, however, not be interpreted to the effect that they have nothing at all in common with the other strains. Quite the contrary! an anti-serum prepared with them yields

excellent complement-fixation with *one and all of* the other strains, while none of these is able to absorb the antibodies completely, or nearly so.

As an illustrating example we shall state complement-fixation with an anti-serum prepared from one of these strains (xx), and a series of different strains of the groups mentioned used as antigen.

Complement-fixation with

homologous strain (xx):		0, 0, 0, 0, 20, 70
Group b	{ strain	1 : 0, 0, 0, 20, 50, 80
	"	2 : 0, 0, 0, 20, 70, 90
	"	3 : 0, 0, 0, 10, 30, 70
Group a	{	" 4 : 0, 0, 0, 25, 70, 90
	"	5 : 0, 0, 0, 20, 90, 100
	"	6 : 0, 0, 0, 25, 80, 100
Group c	{	" 7 : 0, 0, 0, 20, 80, 90
	"	8 : 0, 0, 0, 14, 70, 90
	"	9 : 0, 0, 0, 20, 70, 90

All the other strains showed quite identical relations, and, it is seen, thus, that the homologous strain (xx) does give a somewhat stronger reaction, this being however also fairly vigorous by the application of the other strains as antigen.

After absorption in serum xx with various strains, the result was the following:

Prior to absorption with the homologous strain xx

the reaction was: 0, 0, 0, 0, 25, 70

Subsequent to absorption with strain xx

the reaction was: 30, 70, 80, 90, 100, 100

:" with strain of Group a: 0, 0, 0, 25, 70, 90

:" " " b: 0, 0, 0, 20, 50, 80

:" " " c: 0, 0, 0, 10, 60, 70

This indicates, that while the homologous strain has absorbed almost completely, the other strains have removed about half the antibodies, as it may be observed that the homologous strain (xx), subsequent to heterologous absorption, yields a reaction as if the serum were diluted with an indifferent fluid in the proportion 1+1, or, in other words, half the antibodies are absorbed by one and all of the heterologous strains (other than xx) it being of course this half with which all the strains have reacted prior to absorption. We had an insight into the concentration of antibodies of the antiserum prepared with

strain xx, and its further composition, by performing the absorption test, not as previously mentioned, with one *single* strain, but by means of a *mixture* of strains, constantly providing, however, that the gonococcus suspension employed for the absorption preserved the same density as in the other tests. That is to say, if a mixture of 5 strains were used for the absorption, each strain was only present up to $\frac{1}{5}$ of the density in which it occurred if the absorbed suspension consisted of one strain only (standard 1).

The result will appear from the following correlation:

Serum xx gives <i>prior to</i> absorption		
	the complement-fixation ¹	0, 0, 0, 10, 30, 80
"	<i>subsequent to</i> absorption with strain xx:	30, 70, 80, 90, 100, 100
"	<i>subsequent to</i> absorption with a mixture of 5 strains of Group a:	0, 0, 0, 30, 70, 80
"	<i>subsequent to</i> absorption with a mixture of 5 strains of Group b:	0, 0, 0, 20, 60, 80
"	<i>subsequent to</i> absorption with a mixture of 5 strains of Group c:	20, 40, 60, 80, 100, 100

A *mixture* of 5 strains of Group c is thus seen to absorb almost as finely as the homologous strain, while a mixture of the strains of Group a and Group b, as well as the strains of Group c, taken singly, absorb only half of the antibodies, at most. This, therefore, speaks highly in favour of the supposition that strain (xx), somehow or other, is related to Group c, the individual strains within this group, taken separately, being in possession of partial antigens, which, when taken jointly, correspond to the antibodies produced by strain xx. A Group b antiserum could not in the same way be absorbed completely "empty" by a mixture of strains not belonging to Group b. This, presumably, tends to indicate that the particular partial antigens of this group are but rarely found, even singly, in other strains.

On considering Group b's value as antigen in the complement-fixation reaction together with antisera prepared from strains belonging to one of the other groups, we observe, that

¹ With homologous strain xx as antigen.

these b-strains are extremely active as antigen. The most natural way of explaining this would be, that the strains, besides the partial antigens characteristic of Group b, should contain an abundance of partial antigens in common with the strains of the other groups. In spite of this, however, the b^2 serum mentioned, will only contain a comparatively slight concentration of antibodies corresponding to these antigens, as the strains of the other groups yield only faint complement-fixation reaction with b^2 serum (cf. above). In our opinion, this seems strongly to indicate that the antibody-producing influence of those partial antigens which are not characteristic of Group b, have not had the opportunity to develop fully in the immunized rabbit, which has supplied the b^2 serum at issue. The question of the individual reaction of the rabbits during immunization is here brought to the foreground. It also proved that two other rabbits, immunized with the same b^2 -strain which, as mentioned above, yielded antisera that, besides the antibodies characteristic of Group b, contained an abundance of antibodies corresponding to the strains of the other groups which gave a vigorous complement-fixation reaction with these sera. The practical consequence of these phenomena, was, that, in the *simple complement-fixation test*, it was only the serum of the one rabbit which produced any conspicuous divergency in the reactions, in regard to b-strains and other strains.

As far as the other two rabbits' sera were concerned, a definite result was only obtained after a previous absorption with the strains and subsequent complement-fixation with the strains homologous to the antiserum employed, as the b-strains, exclusively, were able to remove all the antibodies, or nearly all, whereas the other strains left behind all the antibodies characteristic of Group b. Knowing, however, that only one out of three rabbits immunized with the b^2 strain, supplied a serum which essentially contained antibodies exclusively against the antigen characteristic of Group b, while the other two rabbits' sera also contained abundant antibodies in common with the sera of the other groups of gonococci, Group b will not be able to maintain the exceptional position which it seemed initially to possess.

It was striking to see how badly the rabbits suffered immunization by strains of Group b. Of 14 rabbits injected (intravenously) with b-strains, 6 died already a few days after

the first injection, having fallen off so much that it was evident they could not survive a fourth injection. Only 4 of them went through all four injections, but they emaciated in a high degree, being, on the whole, in a very bad condition.

For comparison, we shall state that, of the rabbits injected with other strains, only some few died before the immunization was finished (4 injections). As the gonococcus does not multiply in the organism of the rabbit, the special noxious effect of the b strains should, supposedly, be assigned to a higher degree of toxicity of these. (endotoxin)

There is another feature, which we cannot omit to mention. The serum prepared from strain xx, whose antibodies could only be completely absorbed by the homologous strain xx, but not by any other single strain, could, as mentioned, also be totally absorbed by a *mixture* of 5 strains belonging to Group c. Various mixtures of strains now yielded more vigorous complement-fixation reactions than the very homologous strain (xx), although all the gonococcus suspensions employed as antigen were, of course, of equal density. This seems thus to indicate that the rabbit immunized with xx strain should have produced antibodies also against antigen which strain xx did not contain — or, at any rate, only in negligible quantities.

The relations are thus extremely intricate, so as to necessitate great cautiousness in the procedures for the differentiation of types, by the exclusive application of sera whose composition of antibodies has been closely analysed.

Subsequent to our having finished these investigations, a work by K. W. JÖTTEN was published in Münch. med. Woch., No. 37, 1920, namely: »Beziehungen verschiedener Gonokokkenarten zur Schwere der Infektion. The author has examined 25 freshly isolated, and 2 old stock strains by means of agglutination and complement-fixation. Absorption is not mentioned. The author thinks to be able to divide 20 of the strains in 4 groups, while 7 could not be classified. The strains in two of the groups proved to be more sluggish of undergoing phagocytosis with normal serum as opsonin, they were more toxic to mice, and had given rise to various complications in the patients from whom they were isolated.

We have also had our attention focussed on the possible demonstration of any relationship between the infection by go-

nococci of a specific group and the course of the disease, its severity, complications, and the like. The result was: of the 14 cases produced by gonococci of Group a, 5 are known to have been complicated (epididymitis, prostatitis) and of long duration, 3 had a mild course, of 6 nothing is known (sailors, who left, etc.) Of the 5 cases produced by Group b, the 3 were very mild, 1 had a rather prolonged course, and 1 a very prolonged course (duration at least four years, complications). The 5 cases produced by Group c were all mild and uncomplicated. Of the 2 cases, produced by Group, d, one (strain xx) was prolonged and complicated, of the other there is no information.

These figures are, however, too small to warrant the drawing of any definite conclusions. But, this question, as well as several others of those touched upon in the preceding, (the structure of the strains, etc.) will be made the subject of further studies on the basis of a larger material.

A possible application of serum, resp. vaccine, for therapeutic purposes should, of course, have regard to the type.

Summary.

Examination of 26 strains of gonococcus cultivated in pure cultures from fresh cases of urethritis in men, proved, that they could not with certainty be differentiated in types by means of agglutination, resp. complement-fixation-test with specific antisera, alone. By application, besides, of an absorption test with the doubtful strain, and subsequent agglutination and complement-fixation in serum with its homologous strains could be classified into 3 types (a, b, c) (comprising 14, 5, and 5 strains, respectively). Of the remaining 2 strains, which apparently represented individual types, the serum of the one proved to allow itself to be absorbed empty^{ly} by a mixture of the strains of one of the types (c) mentioned, whereas not by a mixture of the strains of the other two types. It thus proved to be related to the strains of type c.

The complement-fixation test is to be preferred to the agglutination test, its results being clearer, easier to estimate and more readily read off.

The individual formation of antibodies in rabbits is a fac-

tor that should be taken into consideration for the estimation of the structure of the strains, starting from the composition of antibodies in the antisera.

The material is, as yet, too slight for ascertaining whether specific types should be associated with the specific course of the infection.

Investigations on the Distribution of Chlorine between Blood and Tissues after charging the Organism with Sodium Chloride and some kindred Problems.

By

POUL IVERSEN and HARALD HANSBORG.

Originally it was our intention to examine the effect on man of an intravenous injection of a strongly hypertonic sodium chloride solution, partly in normal individuals and partly in such as might be conjectured to have an abnormal chlorine metabolism or excretion. Amongst other things we meant to try, whether by thus charging the organism we could demonstrate a difference in the chlorine and dry matter content of the venous blood and the capillary blood, similar to that shown by H. C. HAGEDORN¹ in the case of the blood sugar, though of course we realised that any difference found must be referred to other causes than those which determine a difference in the blood sugar. But more particularly we wished to investigate whether this form of chlorine charge would be able to add to our knowledge of various affections such as myxoedema, diabetes insipidus, and the different forms of affections of the kidneys.

While discussing how to conduct and estimate these experiments, however, we became convinced of the necessity of making a series of experimental investigations on animals before we proceeded to the experiments proper. For in spite of excellent papers by R. MAGNUS,² W. WAHLGREN,³ PADBERG,⁴

¹ H. C. HAGEDORN, Ugeskrift for Læger, 1920.

² R. MAGNUS, Archiv f. exp. P. u. P. 44, 68, 1900.

³ WAHLGREN, " " " " " 61, 97, 1909.

⁴ PADBERG, " " " " " 63, 60, 1910.

MAGNUS-LEVY,¹ ENGELS,² W. H. VEIL,³ H. BERGLUND,⁴ and others, we had to admit that our knowledge of the metabolism of chlorine in the organism was as yet on several points too limited for us to be able to judge with any degree of certainty of possible departures from the normal. And what should be one of the chief considerations in the planning of our experiments, viz. the rate at which the differences of potential between blood and tissue were adjusted, we knew nothing about. For these and similar reasons we have commenced a series of experimental investigations that must be regarded as introductory to a closer enquiry into the intermediary chlorine metabolism in man which we hope to come back to later on. When we have felt called upon to publish these investigations, it is because we believe that on certain points they may claim a wider interest, and we trust that they may throw fresh light on a few of the numerous unsolved problems relating to chlorine metabolism.

As experimental animals we have used rabbits. The experiments fall in two groups, being partly carried out on nephrectomised animals, partly on animals with normal renal function which was only interrupted some way into the experiment by ligating the kidney stalks. In the latter animals we placed a catheter à demeure in vesica which we denuded by a suprapubic incision. Before the experiment incisions were made in both lumbar regions. When the kidney was to be ligated, it was simply luxated through the incisions, which was always very easily and quickly done. We do not propose to give the technic in detail, we shall merely state that the animals all had had urethane. The arterial blood samples were taken from a. carotis, the venous blood samples partly from v. femoralis and partly from one of the ear veins, in one case from one of the kidneys. Duplicate determinations of all the arterial samples were made, and of the venous samples in most of the experiments. Throughout the experiments the charge employed was intravenous injection from burette of a 10 per cent. Na Cl. solution either at one time or in several tempi. During the experiments one of us always

¹ MAGNUS-LEVY, *Bioch. Zeitschr.* 24, 363, 1910.

² ENGELS, *Archiv f. exp. P. u. P.* 51, 346, 1903—04.

³ W. H. VEIL, *Bioch. Zeitschr.* 91, 317, 1918.

⁴ H. BERGLUND, *Studier över koksaltomsättningens fysiologi och patologi*. Diss. Stockholm 1920.

weighed on the analytical balance for the determination of the dry matter, the other always on the torsion balance for the determination of the Na Cl. We used J. BANG's¹ micro-method, and the same person carried out the Cl-titration during the whole series of experiments. The determination of the dry matter was carried out as follows: — 300–500 mgm. of blood were weighed in a weighing-glass on the analytical balance, dried at 105° for 2 hours, cooled in an exsiccator, and then weighed again. The method is exceedingly accurate, the error being less than one-half per cent, as will be seen by the following series of experiments (Table I).

Table I.

No	G. blood	Percentage of solids
1	0.4788	19.24
2	0.4464	19.27
3	0.4188	19.25
4	0.3409	19.27
5	0.4186	19.28

The problems we have attempted to elucidate are the following:

1. *Is the injected chlorine deposited so rapidly in the tissues that a difference in the arterial and the venous blood may be demonstrated?*

2. *Is the distribution of chlorine between blood and tissues dependent on the amount of Na Cl injected?*

3. *Is the injected solution evenly distributed over the total water content of the organism including that of the blood?*

4. *May morbid conditions in the animal be supposed to influence the distribution?*

5. *How are the kidneys affected while the organism is charged?*

In order to find an answer to the first questions we injected the Na Cl solution into rabbits in which both kidney stalks had been ligated. By thus entirely eliminating the excretion, we certainly move far away from normal conditions, but amongst other things we gain the great advantage of knowing

¹ Mikro-methoden zur Blutuntersuchung, München 1920.

that all the chlorine which we do not at a given moment find in the bloodstream has gone into the tissues. The blood content of the animals we calculated at 5 per cent of the weight, the water content at 70 per cent of the weight. In the calculations we have as far as possible made allowance for the variations in the amount of blood according to the varying percentage of dry matter and the blood samples taken.

Experiment I.

Rabbit, 2000 gm. 15 c.c. of 20 per cent urethane administered. Nephrectomia duplex. Arterial blood from a. carot. dext. Venous blood from v. femor. sin. Salt water injection into v. saphena dext. 10.5 c.c. injected. Total amount of blood 100 gm. Total amount of water 1400 gm.

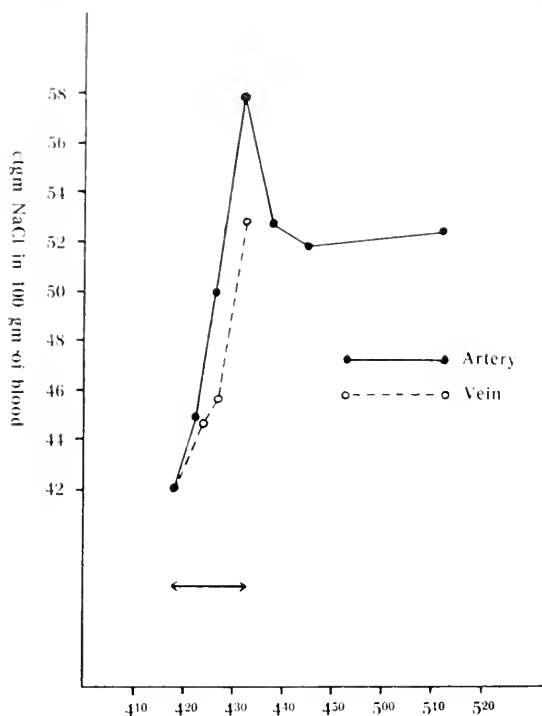
1050 mgm NaCl injected from 4:18 to 4:33 p. m. After equilibrium has been established in the blood (at 4:45 p. m.) there are 516 mgm NaCl per 100 gm of blood, i. e. a rise of 98 mgm, there being 418 mgm before injection.

Hence, in the total amount of blood there is now 98 mgm of the injected quantity, i. e. 9.8 per cent.

When we calculate what the rise would be if we assume an even distribution of the injected solution over the total water content of the animal, we get 75 mgm per 100 gm. of water. Per 100 gm. of blood (reckoning with 18 per cent of dry matter) we should then

Table II.

Time	Percentage NaCl in		Remarks
	artery	vein	
3 ³³	0.423	—	
3 ⁵⁴	0.414	—	
4 ¹⁸	—	—	Inject. beg.
4 ^{22, 30}	0.447	—	
4 ²⁴	—	0.445	
4 ²⁶	0.497	—	
4 ²⁷	—	0.455	
4 ³²	0.576	—	
4 ^{32, 30}	—	0.525	
4 ³³	—	—	Inject. stops.
4 ³⁸	0.525	—	
4 ⁴⁵	0.516	—	
5 ¹²	0.521	—	



Curve I.

expect to find a rise of 62 mgm. As now 98 mgm are found, that means that the blood contains considerably more of the injected NaCl than corresponds to an even distribution over the total amount of water.

The fact that the analysis of the venous blood constantly shows a lower level during the injection than that of the arterial blood, shows that considerable amounts of Cl are deposited in the peripheral tissues with great rapidity. The difference per 100 gm was 51 mgm just before the injection was discontinued.

In the course of 15 minutes 1050 mgm of NaCl have been injected, i. e. 70 mgm per minute, 35 mgm per kilo and minute.

When the injection is discontinued there are 550 mgm per 100 gm of blood (mean of arterial and venous blood) in the bloodstream. As before injection there were 418 mgm per 100 gm, there now remains in the blood of the injected amount $550 - 418 = 132$ mgm of NaCl. Hence $1050 - 132 = 918$ mgm have been deposited, i. e. 61 mgm per minute, 30 mgm per kilo and minute.

If we try to calculate how much NaCl is to disappear into the tissues after the injection has been discontinued before the arterial and the venous blood have about the same NaCl concentration, it is seen to be 26 mgm in all. This figure appears when we reckon

the arterial blood equal to half of the total amount of blood, i. e.
 $\frac{51450}{100} = 26.$

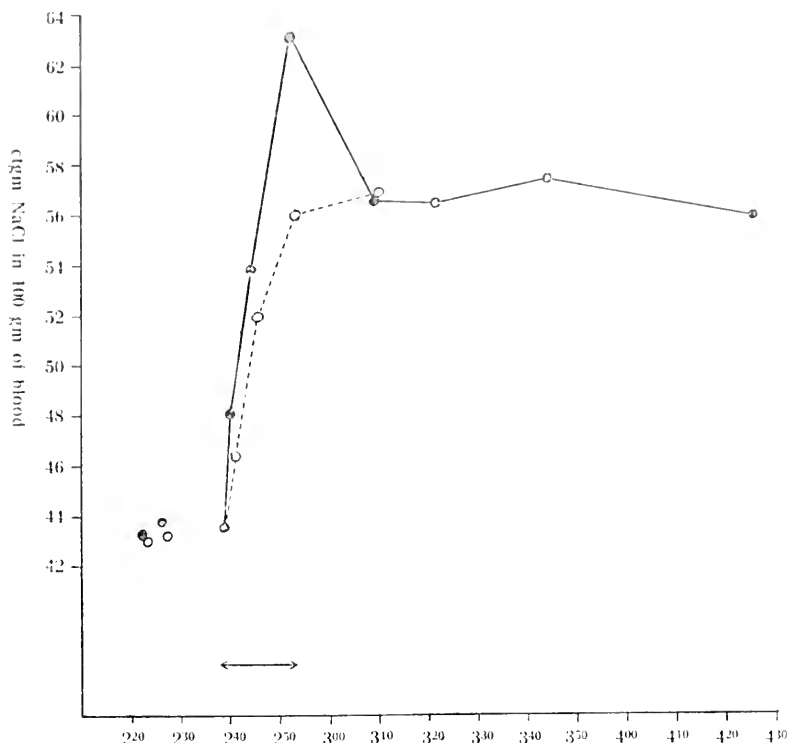
A previous calculation having shown that during the injection there disappeared 61 mgm of NaCl per minute, it will be seen that there is a possibility that the organism may recover "equilibrium" within half a minute, i. e. in one circulation. The term "equilibrium" must not here be taken literally — we are of opinion that subsequent dislocations take place, but that these are minimal compared with those already present. At 4.33, at the discontinuance of the injection, the Cl percentage in the vein shows the same magnitude as the arterial Cl percentage 40 minutes later. But as subsequent experiments show, a dislocation of the water content takes place after the injection is discontinued.

Experiment II.

Rabbit, 2650 gm. Urethane. Nephrectomia duplex. Arterial blood from a. carot. dext. Venous blood from v. femor. sin. Injection into v. saphena dext. 19.9 c.c. injected. Total amount of blood 133 gm. Total amount of water 1855 gm.

Table III.

Time	Percentage NaCl in		Remarks
	artery	vein	
2 ²² , 30	0.431		
2 ²³	—	0.429	
2 ²⁶	0.437	—	
2 ²⁷	—	0.431	
2 ²⁸ , 30		—	Inject. beg.
2 ⁴⁰	0.480	—	
2 ⁴¹ , 30	—	0.463	
2 ⁴⁴ , 30	0.538	—	
2 ⁴⁵ , 30		0.548	
2 ⁵² , 30	0.630	—	
2 ⁵³	—	0.559	
2 ⁵³ , 10	—	—	Inject. stops.
2 ⁵³ , 20	0.627	—	
3 ⁰⁸ , 30	0.565	—	
3 ¹⁰ , 30	—	0.568	
3 ²¹ , 30	0.564	—	
3 ⁴⁴	0.573	—	
4 ²⁵	0.558	—	



Curve II.

1990 mgm of NaCl injected from 2.38 to 2.53 p. m.

When »equilibrium» has been established — this is reckoned to be at 3.08.30 — there are 565 mgm of NaCl per 100 gm of blood, i. e. a rise of 147 mgm., there being 418 mgm before injection.

In the bloodstream there are now 196 mgm in all, or 9.8 per cent of the injected amount.

If we calculate what the rise would be if an even distribution of the injected amount over the total water content of the animal were assumed, we should get 107 mgm per 100 gm of water, i. e. we should expect to find a rise of 88 mgm per 100 gm of blood. As now an actual rise of 147 is found, this shows, as was seen in the previous experiment, that more remains in the blood than corresponds to its water content. The condition at 3.08.30 is practically unchanged at 4.26, which very plainly indicates the very rapid distribution.

As regards the analysis of the venous blood, this experiment corresponds closely with the previous experiment.

Experiment III.

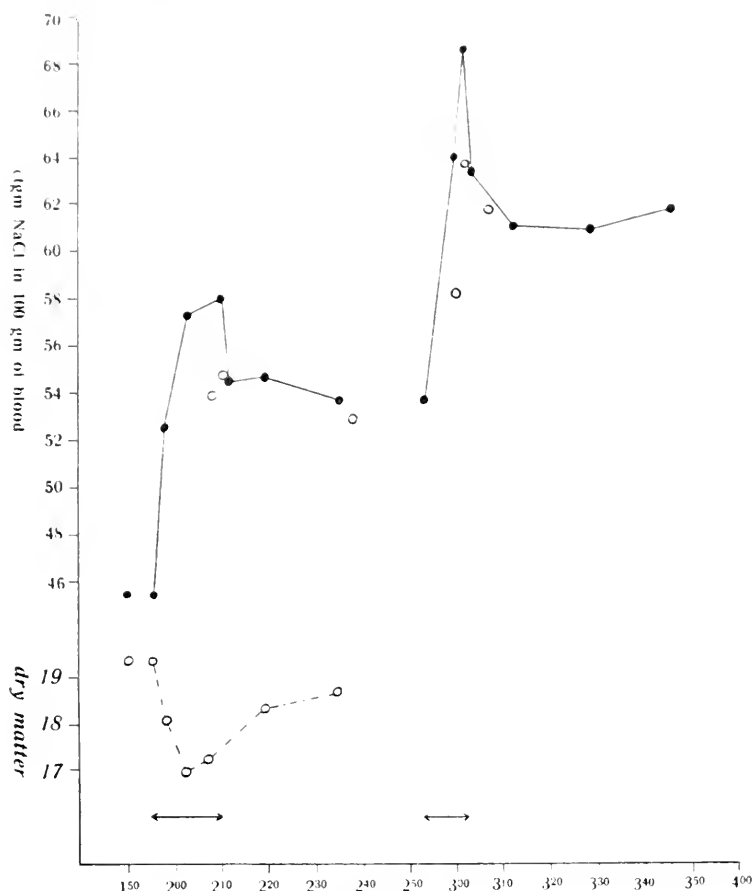
Rabbit, 2280 gm. Urethane. Nephrectomia duplex. Arteria blood from a. carot. dext. Venous blood from v. femor. sin. Injection into v. saphena dext. in two tempi, 13.1 and 11.2 c.c.

Total amount of blood 114 gm. Total amount of water 1596 gm.

1340 mgm of NaCl are injected from 1:55 to 2:10 p. m., and 1120 mgm from 2:53 to 3:02 p. m., altogether 2460 mgm. When equilibrium⁹ has been established in the blood after the first injection — this is reckoned to be at 2:19 p. m. there is found in the blood 105 mgm i. e. 7.8 per cent of the injected quantity.

Table IV.

Time	Percentage NaCl in		Percentage of solids	Remarks
	artery	vein		
1 ⁵⁰	0.453	—	19.2	
1 ⁵⁵	—	—	—	Inject. beg.
1 ⁵⁸	0.521	—	17.9	
2 ^{02, 30} . . .	0.570	—	16.9	
2 ⁰⁷	—	—	17.1	
2 ⁰⁸	—	0.537	—	
2 ¹⁰	0.578	—	—	
2 ^{10, 15} . . .	—	—	—	Inject. stops.
2 ^{10, 30} . . .	—	0.545	—	
2 ¹¹	0.543	—	—	
2 ^{19, 30} . . .	0.545	—	18.2	
2 ³⁵	0.535	—	18.5	
2 ³⁸	—	0.518	—	
2 ⁵³	—	—	—	Inject. beg.
3 ⁰⁰	0.637	—	—	
3 ^{00, 15} . . .	—	0.580	—	
3 ⁰²	0.683	—	—	
3 ^{02, 15} . . .	—	0.635	—	
3 ^{02, 30} . . .	—	—	—	Inject. stops.
3 ^{03, 15} . . .	0.631	—	—	
3 ⁰⁷	—	0.616	—	
3 ¹²	0.609	—	17.3	
3 ²⁸	0.608	—	—	
3 ⁴⁵	0.616	—	—	



Curve III.

The rise per 100 gm of the water content of the animal is 84. Hence, per 100 gm of blood we should expect to find 69 mgm (the dry matter percentage being 18.2) 9.2 being found, conditions are as before.

When equilibrium has been established after the second injection — this is reckoned to be at 3:12 — we find 178 mgm or 7.2 per cent. of the total quantity of NaCl injected in the blood in two tempi.

If we make the same calculations as we did for the first injection we find 156 mgm per 100 gm of blood instead of the 127 mgm we should find if there was an even distribution over the total water content of the animal.

The dry matter determinations show a fall following upon the injection and a rise after its discontinuance.

Experiment IV.

Rabbit, 2645 gm. Urethane. Nephrectomia duplex. Blood samples from a. carot. dext. and a vein of one of the ears. Saltwater injection into v. saphena dext. in four tempi, 9.7; 9.8; 9.3; and 9.3 c.c.

Amount of blood 132 gm. Amount of water 1852 gm.

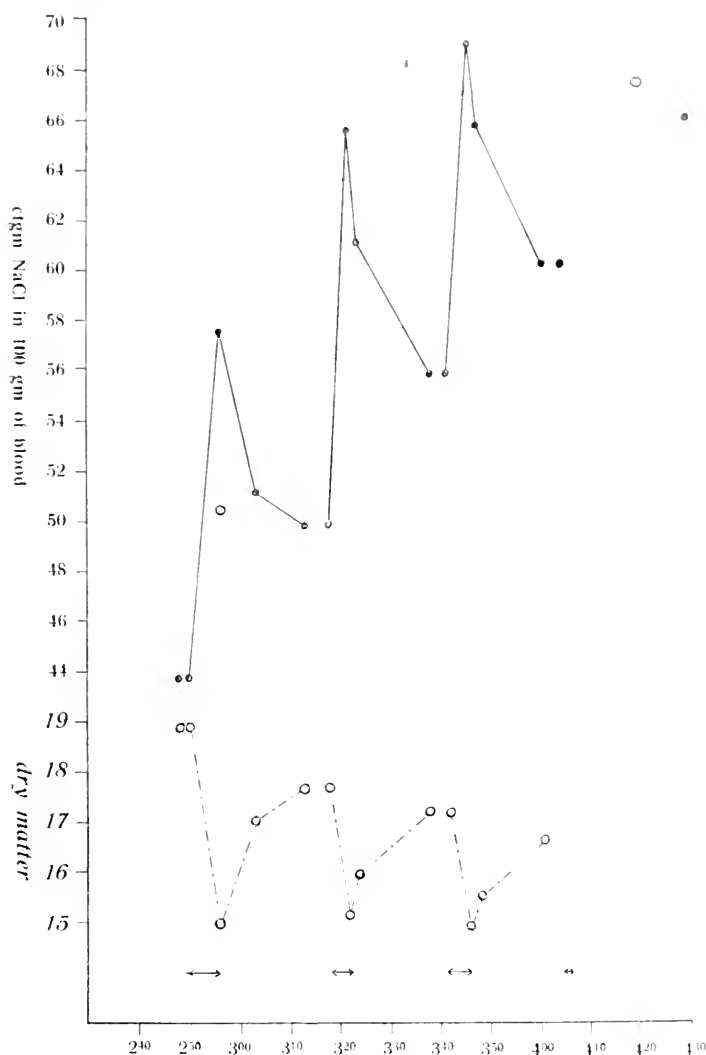
1. 970 mgm are injected from 2:50 to 2:56 p. m. When equilibrium has been established — in this case at 3:13, 498 mgm are found per 100 gm of blood, i. e. a rise of 61 mgm, there being 437 mgm per 100 gm of blood before the injection.

In the total amount of blood there are now 8.2 per cent. of the injected NaCl, viz. 80 mgm.

With even distribution over the total amount of water the rise would be 42 mgm per 100 gm of blood. We found 61.

Table V.

Time	Percentage NaCl in		Percentage of solids	Remarks
	artery	vein		
2 ⁴⁸	0.437	—	18.9	
2 ⁵⁰	—	—	—	Inject. beg.
2 ⁵⁶	0.575	—	15.6	
2 ^{56, 10}	—	—	—	Inject. stops.
2 ^{56, 30}	—	0.504	—	
3 ⁰³	0.511	—	17.1	
3 ¹³	0.498	—	17.7	
3 ¹⁸	—	—	—	Inject. beg.
3 ²²	0.654	—	15.1	
3 ^{22, 10}	—	—	—	Inject. stops.
3 ^{23, 30}	0.610	—	15.9	
3 ³⁸	0.558	—	17.2	
3 ^{41, 30}	—	—	—	Inject. beg.
3 ⁴⁶	0.685	—	14.9	
3 ^{46, 10}	—	—	—	Inject. stops.
3 ^{47, 30}	0.657	—	15.5	
4 ^{00, 50}	0.603	—	16.7	
4 ⁰⁵	—	—	—	Inject. beg.
4 ⁰⁶	—	—	—	Inject. stops.
4 ²¹	—	0.674	—	
4 ³⁰	0.661	—	—	



Curve IV.

2. 980 mgm of NaCl were injected from 3:18 to 3:22 p. m. In all 1950 mgm have been injected. At 3:28 there is found a rise of 121 mgm per 100 gm: 160 mgm or 8.2 per cent of the injected NaCl is now in the bloodstream.

With even distribution over the total amount of water the rise would be 87 mgm per 100 gm of blood. We found 121 mgm.

3. 930 mgm were injected from 3:41 to 3:46 p. m. Altogether 2880 mgm have now been injected. At 4:00.30 a rise is ascertained of 166 mgm per 100 gm of blood. Of the injected NaCl there are now 219 mgm or 7.6 per cent. in the bloodstream.

With even distribution over the total amount of water the rise would be 136 mgm per 100 gm of blood. We found 166.

4. 930 mgm were injected from 4:5—4:6 p. m. Altogether 3810 mgm have now been injected. At 3:30 a rise is ascertained of 224 mgm per 100 gm. of blood. Of the injected NaCl there are now 296 mgm or 7.8 per cent. in the bloodstream.

With even distribution of the total amount of water the rise would be 173 mgm per 100 gm of blood. We found 224.

The analysis of the venous blood corresponds to what was found in the previous experiments in which the blood was taken from v. femor.

The same percentage amount of the injected NaCl remains in the bloodstream independently of the amount of the injected NaCl.

The dry matter determinations show how the amount of water increases during the injection while it decreases immediately upon its discontinuance, a hydraemia remaining, however, that corresponds to the NaCl amount retained.

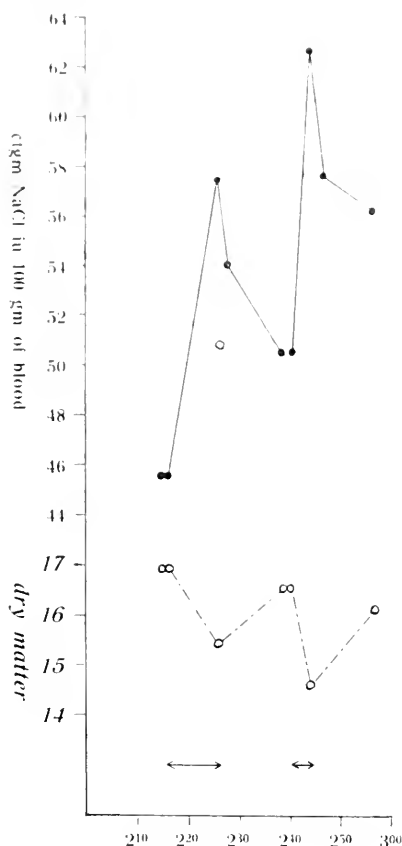
Experiment V.

Rabbit, 3085 gm. Urethane. Nephrectomia duplex. Blood samples from a carot. dext. and ear vein. Injection of a 10 per cent. NaCl solution in v. saphena in two tempi, 10.6 and 9.2 c.c.

Amount of blood 154 gm. Amount of water 2160 gm.

Table VI.

Time	Percentage NaCl in		Percentage of solids	Remarks
	artery	vein		
2 ¹⁵	0.448	—	16.9	
2 ¹⁶	—	—	—	Inject. beg.
2 ²⁶ , 16	0.574		15.3	
2 ²⁶ , 30	—	0.508	—	
2 ²⁶ , 40	—	—	—	Inject. stops.
2 ²⁸ , 15	0.540	—		
2 ³⁰	0.505	—	16.5	
2 ⁴⁰ , 50	—	—	—	Inject. beg.
2 ⁴⁴ , 30	0.626	—	14.6	
2 ⁴⁵ , 10	—	—	—	Inject. stops.
2 ⁴⁶ , 30	0.575	—	—	
2 ⁵⁷	0.567	—	16.1	



Curve V.

1. 1060 mgm of NaCl injected from 2:16 to 2:20 p. m. At 2:39 is found a rise of 57 mgm per 100 gm of blood. There are now 88 mgm or 8.3 per cent. of the injected NaCl in the bloodstream.

With even distribution over the total amount of water the rise would be 41 per 100 gm. of blood. We found 57 mgm.

2. 920 mgm of NaCl injected from 2:16 to 2:15 p. m. Altogether 1980 mgm have now been injected. At 2:57 a rise of 113 mgm per 100 gm of blood is found. There are now 174 mgm or 8.8 per cent. of the injected NaCl in the bloodstream.

With even distribution over the amount of water the rise per 100 gm of blood would be 77. We found 113.

This experiment shows a close correspondence with the previous experiments.

Experiment VI.

Rabbit, 1950 gm. The animal has been subjected to inanition for 15 days. No water.

Urethane. Nephrectomia duplex. Blood samples from a. carot. dext., v. femor. sin., and ear vein.

Injection of a 10 per cent. NaCl-solution in v. saphena dext. in two tempi, 11.6 and 10.5 c.c.

Amount of blood 98 gm. Amount of water 1365.

1. 1160 mgm of NaCl injected from 1:38 to 1:45 p. m. At 2:08 a rise of 95 mgm per 100 gm is found. There are now in the bloodstream 93 mgm of the injected NaCl, or 8.0 per cent.

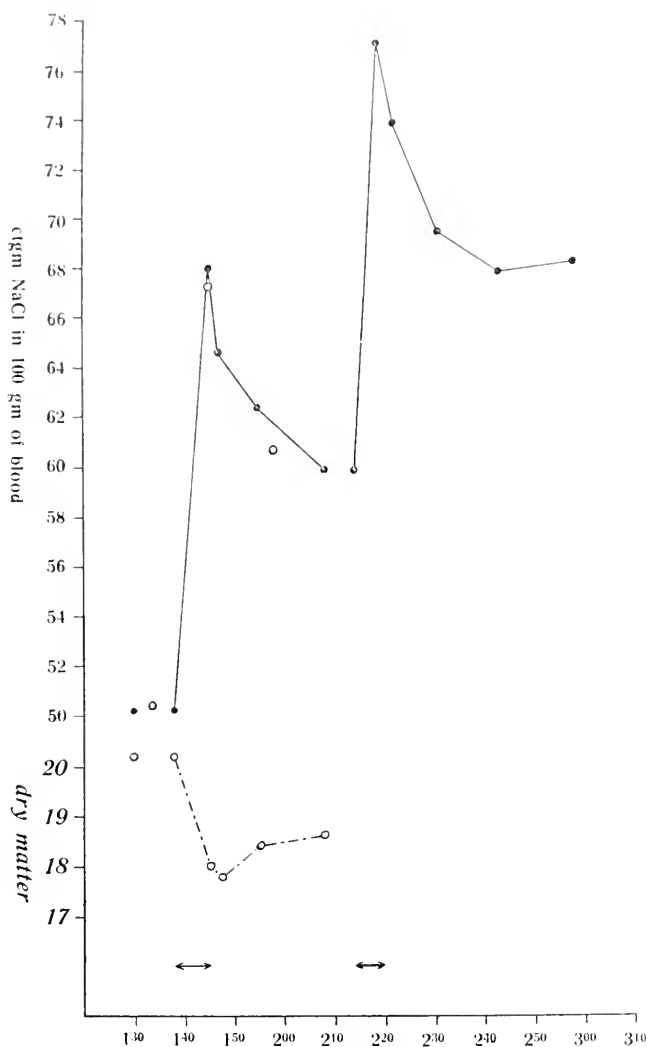
With even distribution over the total amount of water the rise per 100 gm of blood would be 70. We found 95.

2. 1050 mgm of NaCl injected from 2:14 to 2:20 p. m. Altogether 2210 mgm have now been injected. At 2:43 a rise of 176 per 100 gm of blood is found. In the bloodstream there are now 172 mgm or 7.8 per cent. of the injected NaCl.

With even distribution over the total amount of water the rise per 100 gm of blood would be 132. We found 172.

Table VII.

Time	Percentage NaCl in		Percentage of solids	Remarks
	artery	vein		
1 ³⁰	0.502		20.2	
1 ³⁴	—	0.504	—	
1 ³⁸	—	—	—	Inject. beg.
1 ⁴⁵	0.678	—	18.0	
1 ^{45, 15}	—	0.672	—	NB.
1 ^{45, 20}	—	—	—	Inject. stops.
1 ^{47, 30}	0.645	—	17.8	
1 ⁵⁵	0.623	—	18.4	
1 ⁵⁸	—	0.606	—	
2 ⁰⁸	0.599	—	18.6	
2 ¹⁴	—	—	—	Inject. beg.
2 ^{19, 30}	0.769	—	—	
2 ²⁰	—	—	—	Inject. stops.
2 ²²	0.737	—	—	
2 ³¹	0.694	—	17.9	
2 ^{43, 30}	0.678	—	18.3	
2 ⁵⁸	0.682	—	—	



Curve VI.

If, as we have done in this calculation, we assume that the amounts of blood and water after 15 days of total inanition constitute the same percentage amount of the weight of the animal as before inanition, this experiment shows that the distribution of NaCl between blood and tissues is the same as in normals.

Noteworthy is the high NaCl concentration and dry matter percentage before the injection, a phenomenon which must no doubt be connected with the state of inanition of the animal.

The venous blood sample taken at 1:15.15 shows a NaCl percentage lying at the same level as the arterial NaCl percentage in spite of the determination being made immediately before the injection was discontinued, i. e. at a point of time at which there is usually found a much lower NaCl percentage in the vein than in the artery. We are of opinion that this may be explained by the fact that the blood which was used in the analysis had an entirely arterial appearance, being taken from the ear vein at a time when it became suddenly full and distended, as is often the case with the vessels of the rabbit's ear. The rate of velocity at which the blood passes through the capillaries thus seems to play a great part in regard to the deposition of NaCl.

The shape of the curves shows that the interchange of NaCl between blood and tissues seems to be a little slower than normally as also the dry matter curve takes a somewhat abnormal course.

If we collect the results of the 5 experiments given above we can now, in answer to our three first questions, draw the following conclusions:

1. *The deposition of Cl in the tissues during injection of a 10 per cent. Na Cl solution takes place with such rapidity that a distinct difference in the Na Cl percentage of the arterial blood and the venous blood may be demonstrated. When the rate of injection is not excessively great an osmotic equilibrium between blood and tissues may presumably be established in a single circulation.*

2. *The distribution of Cl between blood and tissues is independent of the amount of Na Cl injected, as it appears that some 8 per cent. of the injected amount of Na Cl will always remain in the blood even if large amounts are injected in several tempi.*

3. *The solution is not evenly distributed over the total amount of water of the animal, including that of the blood, a calculation showing that in all the experiments after all the injections there is considerably more Na Cl in the blood than corresponds to its content of water.*

To explain this on the assumption that, at the time when the calculation was made, equilibrium had not yet been established is hardly feasible, since experiments I and II show unchanged conditions respectively 40 and 70 minutes later. It is more probably differences in the power of the cells to absorb Cl which here come into play.

We shall now proceed to illustrate our fourth question by means of some experiments.

We enquired whether the distribution between blood and tissues might be subject to deviations in abnormal conditions, and at once directed our attention towards EPPINGER'S¹ investigations. EPPINGER found that the chlorine excretion in patients suffering from myxoedema and in thyroidectomised dogs was exceedingly defective, especially when a sodium chloride solution was injected subcutaneously. To us then it seemed natural to associate this with an abnormal distribution of the chlorine between blood and tissues, and our experiments on animals point in this direction, too.

We have made three experiments with thyroidectomised rabbits. One of the rabbits showed highly characteristic changes of distribution, the other, though differing distinctly from the normal, not nearly such marked ones, whereas the third showed perfectly normal conditions.

The experiments were made 21, 33, and 13 days after thyroidectomy. When the results differ so widely this may perhaps be due to the fact that in the last case only 13 days had passed after the operation, but it seems more probable that the whole of the thyroideal tissue has not been removed perhaps owing to the presence of accessory glands.

Experiment VII.

Rabbit, 1850 gm. 33 days after thyroidectomy. Urethane. Nephrectomia duplex. Blood samples from a. carot. sin. and v. femor. sin. Injection of a 10 per cent. NaCl solution in v. saphena dext., 20.8 c.c. Amount of blood 93 gm. Amount of water 1295 gm.

2080 mgm of NaCl injected from 2:21 to 2:29.15 p. m. At 3:02 there is a rise of 126 mgm per 100 gm of blood. There are now in the bloodstream 117 mgm or 5.6 per cent of the injected solution.

With even distribution over the total amount of water the rise per 100 gm of blood would be 137. We found 126.

This experiment already shows a distinct divergence from those previously described in that only 5.6 per cent. of the injected NaCl is retained in the bloodstream as against abt. 8 per cent. in normals. Per 100 gm of water there is less in the blood than in the tissues, which is the exact opposite of the previous findings.

Noteworthy is the low dry matter percentage before the beginning of the experiment, a circumstance which appears even more plainly in the following experiment.

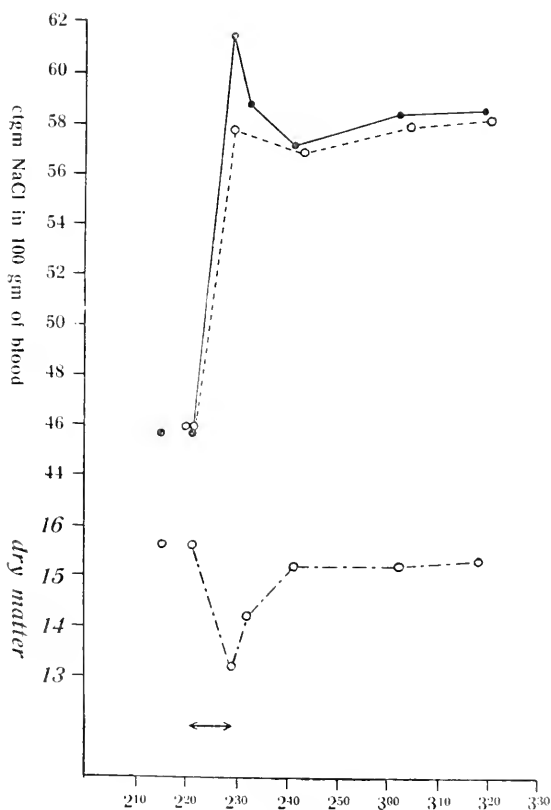
The dry matter curve shows normal conditions.

The course of the curve for the venous blood will be made the subject of discussion later on.

¹ EPPINGER: *Zur Path. u. Ther. der menschlichen Ödems.* Berlin 1917.

Table VIII.

Time	Percentage NaCl in artery	Percentage NaCl in vein	Percentage of solids	Remarks
2 ¹⁵	0.457	—	15.6	
2 ²⁰	—	0.459	—	
2 ²¹	—	—	—	Inject. beg.
2 ²³	0.613	—	13.2	
2 ²⁴ , 10	0.577	—	—	
2 ²⁶ , 20	—	—	—	Inject. stops.
2 ³²	0.587	—	14.2	
2 ⁴¹	0.571	—	15.2	
2 ⁴³	—	0.568	—	
3 ⁰²	0.583	—	15.2	
3 ⁰⁴	—	0.578	—	
3 ¹⁸	0.585	—	15.3	
3 ²⁰	—	0.581	—	



Curve VII.

Experiment VIII.

Rabbit, 1950 gm. 21 days after thyroidectomy. Urethane. Nephrectomia duplex. Blood samples from a. carot. sin. and v. femor. sin.

Injection of a 10 per cent. NaCl solution in v. saphena dext. in two tempi, 11.1 and 8.1 c.c.

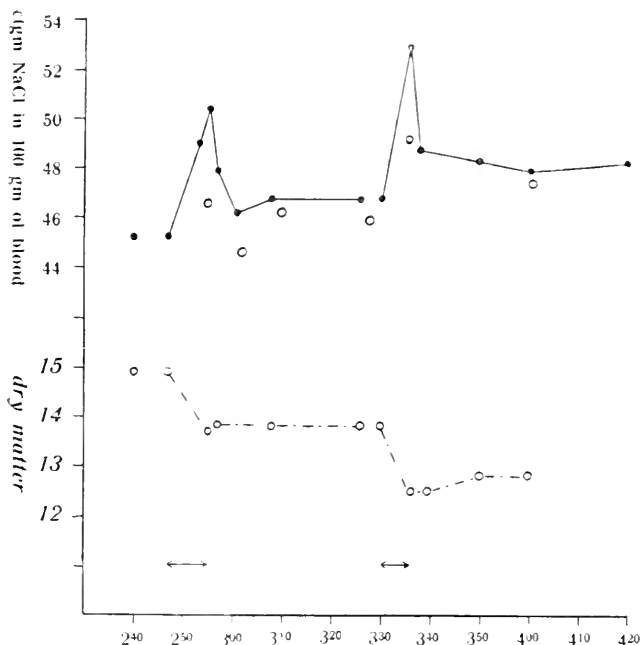
Amount of blood 98 gm. Amount of water 1365 gm.

1. 1110 mgm of NaCl were injected from 2:17 to 2:35 p. m. At 3:08 there is a rise of 16 mgm per 100 gm of blood. In the blood stream there are now 16 mgm or 1.1 per cent of the NaCl injected. With an even distribution over the total amount of water the rise per 100 gm of blood would be 72 mgm. We found 16.

2. 810 mgm of NaCl injected from 3:30 to 3:36 p. m. 1980 mgm in all have now been injected. At 3:50 there is a rise of 31 per

Table IX.

Time	Percentage NaCl in		Percentage of solids	Remarks
	artery	vein		
2 ¹⁰	0.452	—	14.9	
2 ¹⁷	—	—	—	Inject. beg.
2 ⁵²	0.490	—	—	
2 ⁵⁵	0.503	—	13.7	
2 ^{55, 15}	—	0.466	—	
2 ^{55, 20}	—	—	—	Inject. stops.
2 ⁵⁷	0.479	—	13.8	
3 ^{01, 30}	0.462	—	—	
3 ⁰²	—	0.447	—	
3 ⁰⁸	0.468	—	13.8	
3 ¹⁰	—	0.462	—	
3 ²⁵	0.467	—	13.8	
3 ²⁸	—	0.459	—	
3 ³⁰	—	—	—	Inject. beg.
3 ³⁶	0.527	—	12.5	
3 ^{36, 15}	—	0.491	—	
3 ^{36, 20}	—	—	—	Inject. stops.
3 ^{38, 30}	0.487	—	12.5	
3 ⁵⁰	0.483	—	12.8	
4 ⁰⁰	0.479	—	12.8	
4 ⁰²	—	0.474	—	
4 ²⁰	0.482	—	—	



Curve VIII.

100 gm of blood. In the bloodstream there are now 1.5 per cent of the injected NaCl.

With an even distribution over the amount of water the rise per 100 gm of blood would be 126. We found 31.

Here as in experiment VII we have the exact opposite of what was found in the experiments on normals.

In this experimental animal the dry matter percentage for the injection was only 14.9, the lowest figure found.

The dry matter curve deviates entirely from the normal curve. In response to the injection there is the usual fall but the rise that usually follows is lacking. The hydræmia produced by the injection persists and is further increased after the second injection so that the dry matter percentage is finally 12.8.

This answers to what conditions would be if the blood had been diluted with an NaCl solution of abt. 1 per cent. The injected amount of water remains in the blood, the elorine disappears into the tissues.

Experiment IX.

Rabbit, 1800 gm. 13 days after thyroidectomy. Urethane. Nephrectomia duplex. Blood samples from a. carot. sin.

2020 mgm of a 10 per cent. NaCl solution injected from 1:33 to 1:43 p. m. At 2:13 a rise of 164 mgm per 100 gm of blood is found. In the bloodstream there are now 148 mgm or 7.3 per cent of the injected solution.

With an even distribution over the total amount of water the rise per 100 gm of blood would be 132 mgm. We found 164.

Hence conditions are exactly as those found in normals.

From the last three experiments we may, in reply to our fourth question, draw the following *conclusions*:

1. *The distribution of an injected amount of Na Cl between blood and tissues may after thyroidectomy be thus altered that considerably more Na Cl is retained in the tissues than in normal conditions.*

2. *In contrast to what was found in normals after injection there remains less in the blood than corresponds to an even distribution over the total water content of the animal.*

3. *Thyroidectomy seems to predispose to hydraemia.*

Before we proceed to the second main group of our experiments, we shall make a somewhat more detailed mention of some of the results of our analyses of the venous blood. When the Na Cl percentage is less in the veins than in the arteries as shown by our curves III, VII, and VIII, some Na Cl must be deposited peripherally, and if the arteries are not regularly supplied with Na Cl the percentage will here grow less and less. The curves, however, show that the Na Cl percentage in the arteries remains at the same level, hence, if we may venture to trust the analyses, we must search for the source of the Na Cl. The differences found between the venous and the arterial percentages are not great and individually they would be of no importance, but their recurrence is so frequent that it is hardly accidental.

We are of opinion that, during the Na Cl injection, chlorine is deposited throughout the organism, an adjustment of the difference of potential between the blood and tissues being attempted by the passage of the chlorine through the capillaries at the same time as some water enters the bloodstream, otherwise the injected chlorine could not disappear so rapidly. But after the injection has been discontinued we suppose that a displacement takes place e. g. from the splanchnic domain to the periphery, to the subcutaneous tissue and the skin, which have been shown by MAGNUS and his pupils to be the

real chlorine depots of the organism. Such a displacement will explain the difference in the Na Cl percentage of the arterial and the venous blood without a simultaneous fall of the Na Cl percentage in the artery.

The Table herewith appended gives a summary of the chief figures in all the above-mentioned experiments.

Table X.

Experiment	Weight	Percentage of solids	c. c. NaCl-solution injected	Percentage NaCl		Percentage of injected Na Cl retained in the blood	Rise in mgm. NaCl per 100 gm. blood		Remarks
				before injection	after injection		if there was even distrib. over the total amount of water	found	
I	2000	—	10.5	0.418	0.516	9.3	62	98	Normal
II	2650	—	19.9	0.418	0.565	9.8	88	147	"
III	2280	19.2	1) 13.4	0.453	0.545	7.8	69	92	"
			2) 11.2		0.609	7.2	127	156	
IV	2645	18.9	1) 9.7	0.437	0.498	8.2	42	61	"
			2) 9.8		0.558	8.2	87	121	
			3) 9.3		0.599	7.6	136	166	
			4) 9.3		0.661	7.8	173	224	
V	3085	16.9	1) 10.6	0.448	0.505	8.3	41	57	
			2) 9.2		0.561	8.8	77	113	
VI	1950	20.2	1) 11.6	0.502	0.597	8.0	70	95	Inanition for 15 days
			2) 10.5		0.678	7.8	132	176	
VII	1850	15.6	20.8	0.457	0.583	5.6	137	126	Thyroidectomy
VIII	1950	14.9	1) 11.4	0.452	0.468	1.4	72	16	"
			2) 8.4		0.482	1.5	126	31	
IX	1800	16.9	20.2	0.448	0.612	7.3	132	164	"

We shall now proceed to describe the experiments we carried out in order to throw light on the function of the kidneys while the organism was charged with the injected Na Cl solution, and its influence on the distribution.

These experiments constitute the second main group in our experimental series, and differ therein from the former group that the kidney stalk was not ligated until some time after the Na Cl injection.

We shall first briefly communicate the course of the experiments and their analytical data and then proceed to the discussion.

Experiment X.

Rabbit, 2080 gm. Urethane. Blood samples from a. carot. dext. and v. femor. Catheter a demeure in vesica.

Table XI.

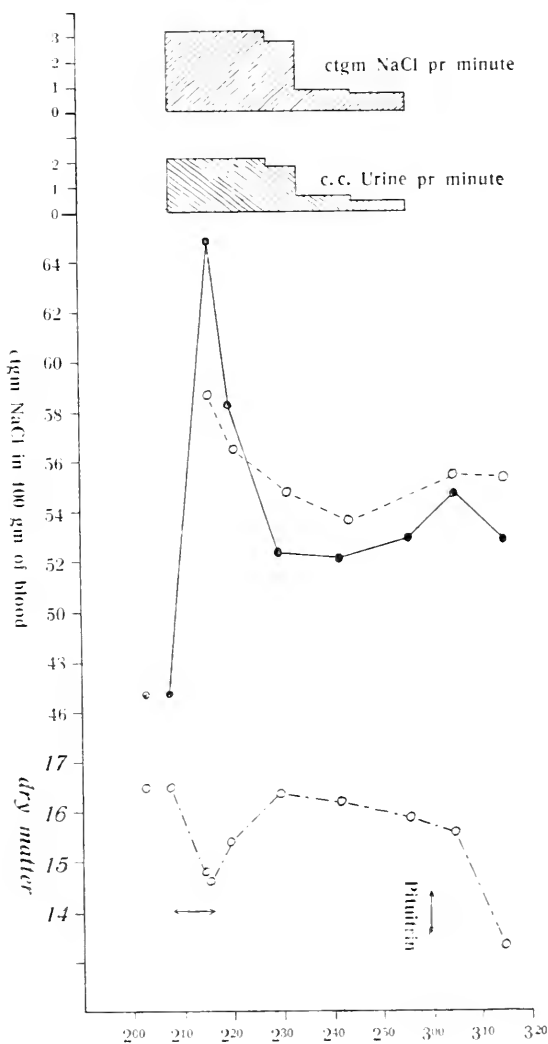
Time	Percentage NaCl in		Percentage of solids	Remarks
	artery	vein		
2 ⁰³	0.464	—	16.5	
2 ⁰⁸	—	—	—	Inject. beg.
2 ¹⁵	—	—	14.8	
2 ¹⁶	0.647	—	14.6	
2 ¹⁶ , 15 . . .	—	0.587	—	
2 ¹⁶ , 20 . . .	—	—	—	Inject. stops.
2 ²⁰	0.583	—	15.4	
2 ²¹	—	0.565	—	
2 ³⁰	0.524	—	16.4	
2 ³²	—	0.548	—	
2 ⁴²	0.522	—	16.2	
2 ⁴⁴	—	0.536	—	
2 ⁵⁶	0.529	—	15.9	
3 ⁰⁰	—	—	—	¼ c.c. Pituitrin
3 ⁰⁵ , 30 . . .	0.547	—	15.6	
3 ⁰⁵ , 45 . . .	—	0.554	—	
3 ¹⁵	0.528	—	13.3	
3 ¹⁵ , 19 . . .	—	0.553	—	

Table XII.

Time	Diuresis	Specif. gravity	Percentage NaCl	Excreted NaCl	Excreted per minute	
					c.c.	Cl
2 ⁰⁸ —2 ²⁵ . . .	41 Cm ³	1016	1.55	0.6355	2.1	0.032
2 ²⁵ —2 ³⁴ . . .	11 "	1012	1.32	0.1452	1.8	0.028
2 ³⁴ —2 ⁴⁵ . . .	6.5 "	1014	1.36	0.0884	0.6	0.008
2 ⁴⁵ —2 ⁵⁶ . . .	4.0 "	1020	1.64	0.0686	0.4	0.007

15.3 c.c. of a 10 per cent. NaCl solution injected in v. saphena dext. from 2:08 to 2:16.20 p. m. At 3.00 a ¹/₄ c.c. pituitrin solution is given and at 3:15 the experiment is discontinued.

Amount of blood 104 gm. Amount of water 1456 gm. The results of the analysis appear in Tables XI and XII and in curve IX.



Curve IX.

Experiment XI.

Rabbit, 3950 gm. Urethane. Blood samples from a. carot. sin. and v. femor. sin. Catheter à demeure in vesica. Amount of blood 198 gm. Amount of water 2765 gm.

From 2:51 to 3:09.15, 25.9 cc. of a 10 per cent. NaCl solution injected. At 3:29.30 both kidney stalks are ligated. The experiment is discontinued at 4.00 o'cl.

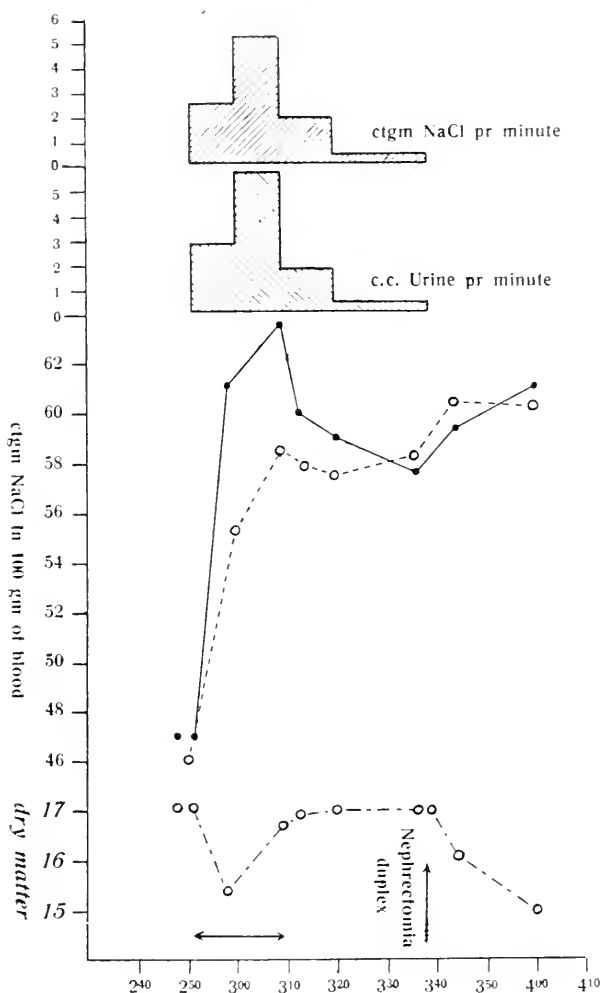
The results of the analysis are seen in Tables XIII and XIV and in Curve X.

Table XIII.

Time	Percentage artery	NaCl in vein	Percentage of solids	Remarks
2 ⁴⁸	0.465	—	17.1	
2 ⁵⁰	—	0.161	—	
2 ⁵¹	—	—	—	Inject. beg.
2 ⁵⁸	0.610	—	15.4	
3 ⁰⁰	—	0.553	—	
3 ⁰⁹	0.635	—	16.7	
3 ^{09, 10}	—	0.585	—	
3 ^{09, 15}	—	—	—	Inject. stops.
3 ^{12, 30}	0.600	—	16.9	
3 ¹⁴	—	0.578	—	
3 ²⁰	0.590	—	17.00	
3 ^{20, 10}	—	0.575	—	
3 ^{36, 30}	0.576	—	17.00	
3 ^{36, 35}	—	0.581	—	
3 ^{39, 30}	—	—	—	{ Stalks of the kidneys lig.
3 ^{44, 30}	0.594	—	16.1	
3 ^{44, 35}	—	0.604	—	
4 ⁰⁰	0.610	—	15.0	
4 ^{00, 05}	—	0.602	—	

Table XIV.

Time	Diuresis	Specif. gravity	Per- centage NaCl	Excreted NaCl	Excreted per minute	
					c.c.	Cl
2 ⁵¹ —3 ⁰⁰	25.1 Cm ³	1015	0.91	0.228	2.8	0.025
3 ⁰⁰ —3 ^{09, 15} . . .	51.3 "	1010	0.93	0.477	5.7	0.053
3 ^{09, 15} —3 ²⁰ . . .	19.6 :	1013	1.03	0.202	1.8	0.018
3 ²⁰ —3 ³⁹	8.6 :	1022	0.99	0.085	0.45	0.004



Curve X.

Experiment XII.

Rabbit, 2220 gm. Urethane. Blood samples from a. carot. sin. and v. femor. sin. and in one instance from the vein of one of the kidneys, which was punctured with the point of an injector whereupon one c.c. of blood was taken by suction.

Amount of blood 111 gm. Amount of water 1554 gm. 18.4 c.c. of a 10 per cent. NaCl solution are injected from 2:39 to 2:44.15 p. m.

At 3:10 both kidneys are extirpated and at 3:34.10 the experiment is discontinued.

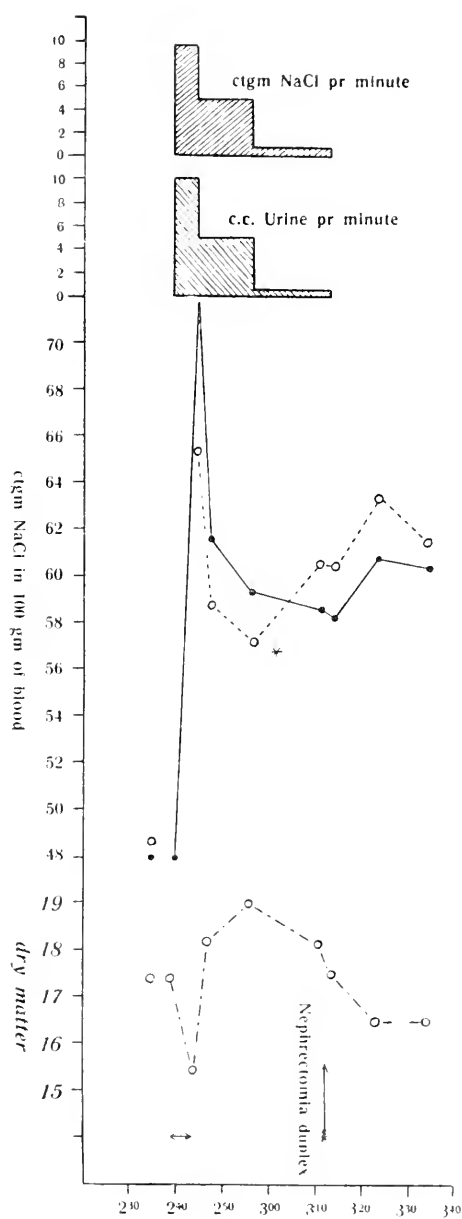
The results of the analysis are shown in Tables XV and XVI and in Curve XI.

Table XV.

Time	Percentage NaCl in		Percentage of solids	Remarks
	artery	vein		
2 ³⁵	0.487	—	17.4	
2 ³⁷	—	0.480	—	
2 ⁵⁰	—	—	—	Inject. beg.
2 ⁴¹	0.715	—	15.1	
2 ^{41.10}	—	0.654	—	
2 ^{41.15}	—	—	—	Inject. stops.
2 ⁴⁷	0.617	—	18.2	
2 ^{47.10}	—	0.588	—	
2 ⁵⁰	0.594	—	19.0	
2 ^{56.10}	—	0.572	—	
3 ^{01.30}	—	0.569	18.1	Vena renalis
3 ¹¹	0.586	—	18.1	3 ¹³ Stalks of the kidneys lig.
3 ^{11.10}	—	0.606	—	
3 ¹⁴	0.581	—	17.5	
3 ^{14.10}	—	0.605	—	
3 ^{23.30}	0.608	0.633	16.5	
3 ^{24.30}	—	—	—	
3 ³⁴	0.604	—	16.5	
3 ^{34.10}	—	0.616	—	

Table XVI.

Time	Diuresis	Specif. gravity	Per-centage NaCl	Excreted NaCl	Excreted per minute	
					c.c.	Cl
2 ³⁹ —2 ⁴⁴	51 Cm ³	1010	0.94	0.479	10.0	0.096
2 ⁴⁴ —2 ⁵⁶	60 "	1008	0.93	0.558	5.0	0.046
2 ⁵⁶ —3 ¹³	8.5 "	1013	1.29	0.110	0.5	0.007



Curve XI.

Discussion. During and immediately after the injection the usual violent diuresis was seen which succeeds any injection of a hypertonic solution.

If we consider the curves for the Cl percentage and compare them with those previously mentioned we note that, roughly speaking, they have certain features in common while there are at the same time certain dissimilarities. Features common to both are the difference in the Cl percentage of the arterial and the venous blood; the great rise during the injection; the fall, after the injection has been discontinued; and a more or less rapid adjustment to the same level. Of an emphatically different nature, on the other hand, is the crossing of the curve which took place in all three cases more or less rapidly after the injection had been discontinued.

As regards this crossing it simply means that the tissues now yield Cl to the bloodstream. The blood, which before the crossing had a higher Cl potential than the tissues, has now, owing to the violent renal function, got a Cl potential that is lower in comparison with that of the tissues, and as the NaCl percentage of v. femor. is greater than that of the artery, the chlorine must have passed back through the capillaries, not through the lymph system.

Considering the rapidity with which we have shown the Cl distribution to take place we should expect to see this crossing very soon after the injection was discontinued. When the time of the crossing may vary somewhat and be somewhat retarded, this may of course be due to conditions that are too complex to gain a comprehensive view of at present, but we are of opinion that the following facts must have a bearing on the case. In the three experiments there were injected 15.3, 18.4, and 25.9 c.c. of 10 per cent NaCl respectively. The crossing took place first in the experiment in which the 15.3 c.c. were injected, last in the experiment in which the 25.9 c.c. were injected. But, as previously mentioned and conjectured, we may suppose that, after the injection has been discontinued, the splanchnic domain will first get rid of its chlorine, and this very fact will cause the arterial system to be supplied with chlorine, and that all the longer the more there has been injected.

As previously mentioned, before the crossing we had a greater Cl potential in the arteries than in the tissues. If

now we look closely at Curve XI (experiment XII), we see that the time of the crossing coincides with a very considerable fall in the diuresis and here the dry matter curve shows a break. We are of opinion that the diuresis has been particularly violent owing to the blood hypertony, so violent that the blood has dried up. This is seen by the dry matter curve which shows an emphatic rise and reaches higher than the initial value.

When now the blood becomes hypotonic compared with the tissue fluid or isotonic with it, the kidneys are no longer offered the same conditions for diuresis and it will then be considerably diminished. The kidneys must now, as it were, draw it out of the tissues.

These conditions are not found in so marked a degree in the two other experiments, but the tendency is present in them too.

If now we want to form an estimate of the distribution between blood and tissues in these cases, we must pay regard to the constantly varying water content and chlorine content of the organism. It will be necessary to take a concrete example and quote some figures in illustration. Let us employ experiment X for this purpose. We begin our examination at 2.30, a quarter of an hour after the injection has been discontinued, i. e. at a time when we may expect that the organism has steadied down after the violent oscillations that took place during the injection. We see that both the arterial Cl percentage curve and the dry matter curve take an even course. At this point of time we have taken abt. 5 gm. of blood for the analyses, and as the dry matter percentage is the same now as at the beginning of the experiment, this means that there are now some grammes less of blood. There are now abt 100 gm. as against 104 at the beginning of the experiment.

Before the injection the water content of the organism was 1456 gm. As now 15.3 c.c. have been injected, but 41 c.c. have been excreted, that means that the animal has lost 25.7 c.c. of water which we know have all been taken from the tissues. Out of the 1530 mgm of Cl injected, 635 mgm have been excreted, hence there are 895 mgm in the organism. 72 mgm of this amount are in the blood. This constitutes 8 per cent. of the remaining Cl, i. e. the same as we found in the first experimental group in which the kidney was ligated

before injection. But if we examine the distribution twenty-five minutes later at 2.56, we find that another ratio prevails. Only 593 mgm of NaCl are now retained, of which there are 68 mgm in the blood, or 11 per cent.

That means that the absolute amount of NaCl has remained virtually unaltered whereas the percentage remainder of the injected amount has increased.

This circumstance will of course appear very plainly if, as before, we calculate how much Cl would be found in the blood at a given time if there had been an even distribution over the water content of the animal, and compare this with the results actually found.

At 2.30 the ratio is $\frac{3}{2}$, that is, exactly as in the whole of the first series of experiments. At 2.56 the ratio is as $\frac{3}{2}$ i. e. There is now twice as much NaCl in the blood as corresponds to its water content, and thus the ratio will continue to alter to the benefit of the chlorine in the blood until the whole amount has been excreted. We find similar conditions in our other experiments in which the renal secretion was not interrupted. Thus in Experiment XI, at the time when the excretion has steadied down, at 3.20, we find 13.5 per cent. of the retained amount in the bloodstream.

The percentage figures mentioned for the blood are by no means the highest figures we have found. We have found more than 50 per cent. of the retained amount in the blood at a late stage of the experiment (Experiment XV).

Hence, in these experiments the distribution differs from that of the previous ones, in which we saw that the injected amount of Cl did not influence the distribution.

The two groups of experiments were conducted so as to differ in one point: in one case the kidneys were allowed to function in the other not.

But what happens then when we ligate the kidney stalk some time after the injection has been discontinued? Do we get the same distribution as before? Quite the contrary. We now find still greater percentage amounts in the blood, seeing now in response to the ligation an absolutely constant and very considerable fall of the dry matter percentage and a rise of the Cl percentage. In other words, a salt solution now passes from the tissues into the bloodstream, a salt solution with a greater Cl percentage than that of the blood.

The same thing is observed in Experiment X after the injection of pituitrin.

What now is the cause of this alteration of the distribution? What might primarily be surmised to have played a part is the water excretion which has been considerable. But that it plays the main part is rendered somewhat improbable by the fact that there is 1 per cent. of NaCl. or more, in the excreted urine and the water has thus been of service in tying up some salt. Of course we may imagine that the water has been taken from the places that preeminently retain the chlorine, from the skin and the subcutaneous tissue, and these places might then be imagined to become less fit for chlorine depots.

The difference between the last experiments and those of the first group is that the kidney functions in the former, and it seems not unlikely to us, taking into consideration the data indicating an interaction between tissues and kidney afforded by the clinical observations, that this very fact affects the distribution.

We have already mentioned that when the kidneys are extirpated or ligated some time after the injection has been discontinued, a constant and at times very considerable, fall of the dry matter curve will appear. This means of course that water is passing from the tissues to the bloodstream, and it is further shown by a calculation that a NaCl solution of abt. 1 per cent. is involved.

It at once seems natural to associate these facts with the cessation of the renal secretion, surmising that the tissues will go on yielding fluid for some time, but the amounts yielded cannot in the unit of time be greater than before the ligation unless other forces come into play or cease to act.

A calculation shows, however, that quite unmistakably there passes more water per minute from tissue to blood after ligation of the kidney stalk than before.

We may instance Experiment XI, Curve X. In the period before the ligation of the kidney stalk there passes 0.45 c.c. per minute from tissues to blood, corresponding to the diuresis in the same period as the amount of dry matter remains constant. In the first period following the ligation which corresponds to the abrupt fall of the dry matter curve, 2.4 c.c.

pass from tissues to blood per minute, the dry matter percentage falling from 17.0 to 16.1; but that means that after the ligation or in immediate response to the same there passes 5 times as much fluid from tissues to blood as before. If we reckon the whole period from 3:39.30 to 4.00 o'cl. under one, there passes 1.2 c.c. per minute from tissues to blood or about 3 times as much as before.

In *Experiment XIII* there has been, in the period from 2.36 to 2.46 a diuresis of 0.2 c.c. per minute. The blood has become somewhat concentrated during this period, the dry matter percentage having risen from 16.6 to 16.8, which corresponds to abt. 1.5 c.c. of fluid or 0.15 c.c. per minute. Hence the tissues have only yielded 0.05 c.c. per minute.

In the period from 2.46 to 2.53, immediately after ligation of the kidney, the dry matter percentage falls from 16.8 to 16.2, which corresponds to 6 c.c. of fluid to the blood, or 0.9 c.c. per minute. Hence, in response to the ligation abt. 20 times as much fluid has passed from tissues to blood per minute as before it.

In order to examine what would happen when first one, and then some time after the other, kidney was ligated, the following experiments were carried out.

Experiment XIV.

Rabbit, 2700 gm. Urethane. Blood samples from a. carot. sin
Amount of blood 135 gm.

17.5 c.c. of a 10 per cent. NaCl solution were injected in the usual way from 2.00 to 2.14 p. m.

At 2.37 the right kidney stalk was ligated.

At 2.48 the left kidney stalk was ligated.

At 3.00 the experiment was discontinued.

In the time from 2:36.30 to 2:32 the diuresis per minute is 0.7 c.c. During the same period the dry matter percentage has risen from 19.7 to 19.9 which answers to 1.3 c.c. This must be subtracted from the diuresis 7.5 c.c., seeing that it represents the amount of fluid which the kidney has taken directly from the blood.

The tissues then have yielded 0.8 c.c. of water per minute. From 2.37 to 2.42 (five minutes) the diuresis is 0.4 c.c. per minute. The dry matter percentage has fallen from 19.9 to 19.3, which represents an increase of the amount of fluid in the blood of abt. 4 c.c., i. e. 0.8 c.c. per minute. The tissues, then, have yielded $0.8 + 0.4 = 1.2$ c.c. per minute or twice as much as in the time just before the ligation of the right kidney stalk.

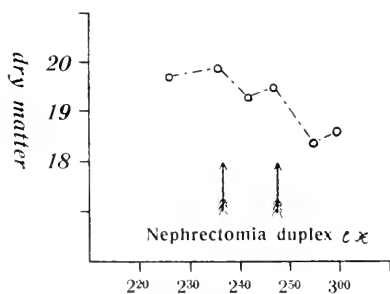
Table XVII.

Time	Percentage NaCl in Artery	Percentage of solids	Remarks
1 ⁵⁵	0.455	19.0	
2 ⁰⁰	—	—	Inject. beg.
2 ¹⁴	—	—	Inject. stops.
2 ^{26, 30}	0.541	19.7	
2 ³⁶	0.539	19.9	
2 ³⁷	—	—) Stalk of the right kidney lig.
2 ⁴²	0.539	19.3	
2 ⁴⁷	0.537	19.5	
2 ⁴⁸	—	—) Stalk of the left kidney lig.
2 ⁵⁵	0.538	18.4	
3 ⁰⁰	0.541	18.6	

Table XVIII.

Time	Diuresis	Excreted per minute
2 ⁰⁰ —2 ¹⁴ . . .	41 Cm ³	3 c.c.
2 ¹⁴ —2 ²¹ . . .	22.8 "	3.3 "
2 ²¹ —2 ^{26, 30} . .	8.8 "	1.8 "
2 ^{26, 30} —2 ³⁷ . .	7.5 "	0.7 "
2 ³⁷ —2 ⁴⁸ . . .	4.5 "	0.4 "

Total excreted 87 c.c. urine with 0.835 gm. NaCl.



Curve XII.

In the period immediately preceding the ligation of the left kidney stalk, from 2.42 to 2.47, the diuresis is 0.4 cc. per minute. As the dry matter percentage rises during the same period from 19.3 to

19.5, it shows that the tissues during this period only yield 0.2 c.c. per minute.

Immediately after the ligation, in the time from 2.17 to 2.55, the dry matter percentage falls from 19.5 to 18.1, which corresponds to the passage of 8 c.c. of fluid from the tissues into the blood, i. e. 1 c.c. per minute or 5 times as much as before the ligation.

The experiments here communicated seem to show with certainty that, in the experimental conditions given, in immediate response to the ligation of one or both kidney stalks there passes more fluid per minute from the tissues into the bloodstream than before the ligation. But why? We may surmise it to be due to reflex actions from kidney to tissues or capillaries owing to the mechanical irritation of the kidney stalk caused by the ligation, or it might be surmised to be an effect caused by the cessation of the circulation in the kidney by which an effect of an automatic kind would fail to appear.

In order to investigate this question more closely we tried in a succeeding experiment to stop the secretion from the kidneys for some time by adrenalin for, if the anuria thus produced caused no fall in the dry matter percentage, the cessation of the kidney secretion itself could not be the decisive factor, and if a fall similar to that following upon ligation was seen, the conjecture that a reflex action as a result of the mechanical irritation of the kidney stalk was the decisive factor would be precluded — on the express assumption, though, that the other effects of the adrenalin on the organism would not cause dilution of the blood. Such an effect of the adrenalin would have to be associated with the capillary-dilating effect of this substance.¹ But according to the measurements of KYLIN,² in spite of the dilatation increased capillary pressure is observed, which would counteract hydræmia.

Experiment XV.

Rabbit, 3350 gm. Urethane. Catheter à demeure in vesica. Blood samples from a. carot and v. femor. Amount of blood 168 gm. Amount of water 2345 gm. 21.0 c.c. of a 10 per cent. NaCl solution injected from 2.20 to 2.38. At 3:18.30 0.15 c.c. of 1 per mil. sol. adrenalin injected in the ear vein. At 4:23.30 both kidney stalks are ligated. At 4.37 the experiment is discontinued.

¹ DALE & RICHARD, *Journal of Physiology* 1919. — ² KYLIN, *Några Kapillärtryckstudier etc.* Lund 1920.

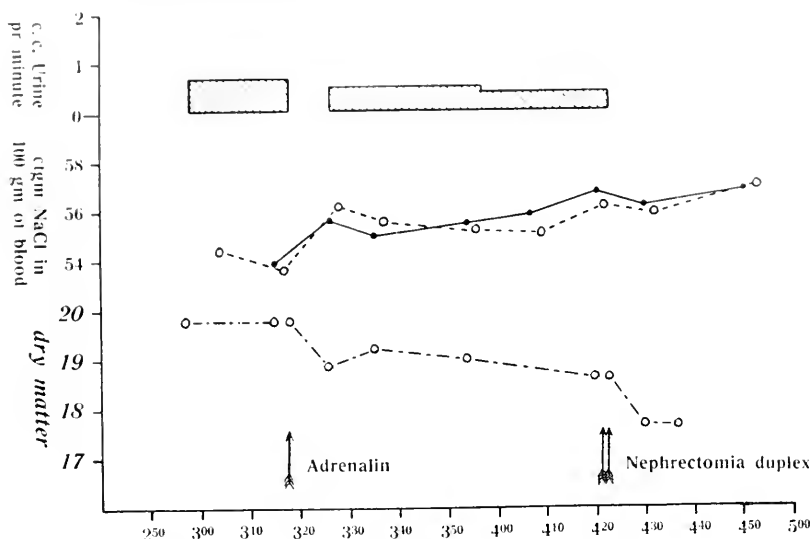
Table XIX.

Time	Percentage NaCl in		Percentage of solids	Remarks
	artery	vein		
2 ¹⁵	0.465	—	17.7	
2 ¹⁶	—	0.474	—	
2 ²⁰	—	—	—	Inject. beg.
2 ³⁸	—	—	—	Inject. stops.
2 ⁵⁷	0.537	—	19.8	
2 ⁵⁹	—	0.544	—	
3 ¹⁵	0.539	—	19.8	
3 ¹⁷	—	0.537	—	
3 ^{18, 30}	—	—	—	10.15 c.c. Sol. adrenalin
3 ²⁶	0.557	—	18.9	
3 ²⁸	—	0.562	—	
3 ³⁵	0.550	—	19.2	
3 ³⁷	—	0.556	—	
3 ⁵⁴	0.554	—	19.0	
3 ⁵⁶	—	0.552	—	
4 ⁰⁷	0.558	—	—	
4 ⁰⁹	—	0.551	—	
4 ²⁰	0.566	—	18.6	
4 ²²	—	0.562	—	
4 ²³	—	—	—	Stalks of the kidneys lig.
4 ³⁰	0.561	—	17.7	
4 ³²	—	0.558	—	
4 ³⁷	—	—	17.7	

Table XX.

Time	Diuresis	Specif. gravity	Per-centage NaCl	Excreted NaCl	Excreted per minute	
					c.c.	Cl
2 ²⁰ —2 ²⁸ . . .	47.2	1011	0.84	0.397	5.9	0.050
2 ²⁸ —2 ³⁸ . . .	80.3	1010	0.91	0.731	8.0	0.073
2 ³⁸ —2 ⁴⁸ . . .	31.4	1012	0.99	0.311	3.1	0.031
2 ⁴⁸ —2 ⁵⁸ . . .	11.8	1018	1.05	0.124	1.2	0.012
2 ⁵⁸ —3 ^{18, 30} . .	14.9	1021	0.99	0.148	0.7	0.007
3 ^{18, 30} —3 ²⁶ . .	0.0	—	—	—	—	—
3 ²⁶ —3 ^{57, 30} . .	14.3	1023	0.56	0.080	0.5	0.003
3 ^{57, 30} —4 ^{23, 30}	11.3	1022	0.51	0.058	0.4	0.002

Total excreted 211.2 c.c. urine with 1.849 gm. NaCl.



Curve XIII.

In this experiment the diuresis is very considerable viz. 8 c.c. per minute from 2.28 to 2.38. The dry matter percentage of the blood rises considerably in response to the violent water excretion and remains constant for abt. 20 minutes. As the diuresis gradually decreases the specific gravity of the urine increases to remain constant somewhere about 1022. It is interesting to note that the NaCl percentage of the urine secreted immediately after the adrenalin anuria falls to half of what it was before.

In response to the adrenalin injection there was complete anuria for 8 minutes, after which the diuresis set in again.

Simultaneously with the incidence of the anuria the dry matter percentage falls only to rise a little again shortly after.

A little more than an hour later, during which time the dry matter percentage falls very slowly, both kidney stalks are ligated and a fall of the curve is now seen again.

The amount of water passing from tissues to blood immediately after the incidence of the adrenalin anuria and after the ligation of the kidneys is very nearly the same, 0.9 c.c. and 1.1 c.c. per minute respectively; but in the preceding period 0.7 c.c. and 0.1 c.c. per minute respectively passed into the blood stream.

Hence it is seen that, by the ligation the amount of water passing from tissues to blood in the unit of time is considerably increased as it was in the previous experiments, but during the adrenalin anuria it is very nearly unchanged.

Now, does this mean that two mutually independent forces are operating, viz. 1 the "under pressure" produced in the blood by the renal secretion, and 2 the reflex action through the nerves caused by the mechanical irritation of the kidney stalk? HARDLY! For it must be borne in mind that, when adrenalin causes the renal secretion to cease, it is because the circulation in the kidney is reduced to a minimum and thus also the capacity to influence the tissues or the capillaries automatically through the blood. Hence this experiment may very well accord with the previous ones, since we may infer that the effect after adrenalin is not different in kind from that produced by ligation, it is only less marked.

We are of opinion that our experiments indicate, that the kidneys have the power to act upon the tissues or the capillaries through the bloodstream, and that it is the discontinuance of this action which in our experiments, under the experimental conditions present, cause the changes in the composition of the blood.

Whether they act directly on the tissues or capillaries, or through the medium of other organs, our experiments do not show, nor do they preclude that the action is of a purely reflectory nature.

We have of course tried to ligate the kidney stalk in an animal that had not been injected intravenously with a salt solution, but found no undoubted changes in the direction mentioned, which by no means invalidates our views, however, for normally dislocations would presumably be so slight as to be undemonstrable, or they might vary according to whether the kidney were in lively activity or not.

But how are we to explain the hydræmia after the pituitrin injection in Experiment X? $\frac{1}{4}$ c.c. of pituitrin solution was injected intravenously at 3 o'clock. The animal was visibly affected thereby for some minutes. Respiration became superficial, pronounced bradycardia set in, and the diuresis stopped for 3 minutes, but it then set in again abundantly, and simultaneously the respiration and the action of the heart returned to normal.

For the first 5 minutes the dry matter only fell from 15.9 to 15.6 per cent, but then in the next 2 minutes to 13.3. This effect can hardly be explained by the cessation of the diuresis for 3 minutes, the fall coming too late and being too violent

This must no doubt be a case of a specific effect of the pituitrin on tissues or capillaries.

These investigations will be continued by us in the immediate future, but the results of the second main group of our experiments, viz. those experiments in which the renal function was intact for some time, may be summed up as follows:

1. *The distribution between blood and tissues of an injected amount of NaCl is capable of being affected by the renal secretion, presumably partly by the amount of water excreted through the kidney playing a part, and partly in other ways which must mainly be conjectured to be due to the action of the kidneys on the tissues.*

2. *Some time after the NaCl injection has been discontinued the curves of the NaCl percentages in the arterial and the venous blood cross as a sign that the NaCl percentage of the arterial blood has become less than the NaCl percentage of the tissue fluid.*

3. *The renal secretion seems to be affected by this.*

4. *The violent diuresis following upon the injection of the hypertonic solution may persist in spite of the concentration of the blood. It seems dependent on the osmotic pressure of the blood as compared with the tissues.*

5. *When one or both kidney stalks are ligated some time after a 10 per cent. NaCl solution has been injected, the tissues or capillaries are affected so that, immediately after, more fluid passes from tissues to blood in the unit of time than before the ligation.*

6. *The injection of adrenalin or pituitrin has similar effects.*

Ulcéro-cancer et cancer ulcéré simulant l'ulcère rond.

Par

E. DAHL-IVERSEN.

(Copenhague Danemark.)

Il y a 50 ans environ la transformation de l'ulcère rond en cancer fut considérée comme un fait mais un fait de peu d'importance, parce que d'après l'opinion de cette époque un petit nombre d'ulcères stomacaux dégénéraient en cancer. Lorsque le développement de la chirurgie de l'estomac rendit possible l'extirpation des ulcères stomacaux, les recherches sur la fréquence de l'ulcéro-cancer commencèrent.

Le pionnier de ce domaine fut Hauser,¹ dont le travail (1883) sur ce sujet donna dans les années qui suivirent, la première impulsion à toute une série de travaux, qui contribuèrent à l'expansion de cette opinion, que le cancer contrairement à la version, généralement admise provenait le plus souvent d'un simple ulcère de l'estomac.

Au début de notre siècle l'école lyonnaise publia trois ouvrages sur l'ulcéro-cancer, par Tripiér,² Duplant³ et plus tard Sanerot.⁴ Ces travaux donnaient une nouvelle explication des ulcéro-cancers à savoir: qu'ils n'étaient point des ulcères dégé-

¹ G. Hauser: Das chron. Magengeschwür, sein Vernarbungsprocess und dessen Beziehungen zur Entwicklung des Magencarcinoms. Leipzig 1883.

² R. Tripiér: Des gastrorrhagies dans leur rapport avec les ulcérations stomacales. Semaine médicale 1898, Page 241.

³ F. Duplant: De la prétendue Transformation de l'ulcère rond en Cancer. Thèse de Lyon 1898.

⁴ P. Sanerot: Le cancer de l'estomac a évolution lente. Thèse de Lyon 1906.

nérés en cancers; mais des cancers ulcéraux, s'agrandissant lentement, rappelant l'ulcus rodens de la peau et simulant des ulcères. Cette opinion ne prévalut pas parce que les années suivantes les célébrités dans la chirurgie de l'estomac considérèrent la transformation de l'ulcère rond en cancer comme la cause la plus fréquente de cancer de l'estomac, et par conséquent recommandèrent la résection comme méthode normale plutôt que la gastroentérostomie.

Cependant durant les 10 dernières années un changement successif s'est réalisé en faveur de l'opinion la plus répandue actuellement, du moins en Scandinavie, à savoir: que la transformation de l'ulcère en cancer existe réellement, néanmoins c'est rare, tandis que le cancer ulcéré simulant l'ulcère, forme que Tripiet et Duplant ont originalement décrite, compose la majeure partie des cas des ulcéro-cancers décrits jusqu'à présent, tandis que d'autres ne sont que des ulcères simples avec ces modifications glandulaires au bord de l'ulcère décrites par Hauser. En Danemark Aage Nielsen¹ s'est fait l'avocat de cette opinion et a ultérieurement approfondi la symptomatologie et le diagnostic différentiel du cancer simulant ulcère comparé à l'ulcère simple de l'estomac.

Par coïncidence deux cas représentant chacune des deux formes du cancer mentionnées plus haut se sont présentés à l'hôpital dans l'intervalle d'à peine un mois.

Cas I.

Chr. E. 36 ans, marin. Entré à l'Hôpital communal, service II (médical) ¹⁷/₁ 1922 pour l'ulcère de l'estomac.

Pas de dispositions héréditaires à reconnaître. Bien portant antérieurement. Il nie l'existence des maladies veneriennes. Il a bu beaucoup d'alcool autrefois mais non les dernières années. La maladie actuelle commença il y a deux ans par des symptômes dyspeptiques se manifestant par des douleurs au niveau de l'épigastre survenant peu de temps, après les repas. Par suite d'un régime alimentaire spécial ces douleurs disparurent complètement et elles n'ont reparu que depuis deux mois. Cette fois les douleurs sont localisées à la ligne médiane de l'épigastre d'où elles s'irradient dans le dos. Elles sont maintenant indépendantes des repas, et sont soulagées quand le malade prend de la nourriture. Les douleurs peuvent se manifester à n'importe quel temps, ainsi elles viennent souvent pendant la nuit. Les dernières semaines elles ont fort augmenté et sont

¹ Aage Nielsen: Om Resultaterne af medicinsk og chirurgisk Behandling af ulcus ventriculi s duodeni (agrégation 1919) Copenhagen.

souvent très violentes. Les selles ont été noir de goudron. Pas de vomissements mais souvent des nausées. Pas de gastrorrhagies. Le dernier mois de fréquentes diarrhées souvent plusieurs fois par jour. Le malade dit, qu'il a perdu en poids. 4 jours avant l'entrée à l'hôpital on lui donna dans une polyclinique le repas d'Ewald. Après 1 heure on trouva: 200 cm³ avec Kongo 45 Phenolphthaleine 60. Le repas de Bourget après 6 heures montra: grande rétention. — Le teint est assez anémique, mais pas de cachexie. Il est de constitution robuste, mais assez maigre. Pas d'adénopathies. Pas de signes stéthoscopiques. Pour l'abdomen: endolorissement entre l'appendice xiphoïde et l'ombilic au niveau de la ligne médiane. L'abdomen est du reste d'une souplesse normale. Les urines normales. Pendant le séjour au service du 18 Janvier jusqu'au 9 Février l'état s'est maintenu invariable malgré un régime très sévère. Les douleurs violentes étaient a peu près les mêmes, et il éprouva en outre de l'oppression au niveau de l'épigastre. Par repas d'Ewald le lendemain de l'entrée on trouva, que l'estomac contenait du sang abondamment, coloré comme du marc de café après quoi on renonça à un examen plus détaillé. Les selles qui au commencement étaient noir de goudron, devinrent plus tard plus claires, mais contenaient toujours du sang à l'examen clinique. La disposition à la diarrhée existait toujours. Pas de vomissements ou gastrorrhagies ¹⁹ 1 Sahli 45 %. ²⁷ 1 Sahli 60 %. Bordet—Wassermann, négatif. T quelques fois, 38—38.5 le soir. Comme l'état n'était pas amélioré par le traitement médical il fut transporté au service I. operationis causa, sous le diagnostic, ulcère de l'estomac.

Service I. (Chirurgien-chef: Prof. agrégé Dr. J. Collin) ⁹ 2 Abdomen: légèrement enfoncé. Endolorissement distinct sous la courbure gauche avec défense légère. L'abdomen du reste souple. T normale. Les urines normales. ¹⁰ 2 Un seul vomissement hier. Le malade est abattu, anémique et tourmenté, voilà pourquoi on pratiqua une laparotomie avec résection de l'estomac sous anesthésie à l'éther par une incision à gauche à travers le grand droit. On trouva une tumeur pareille à une mandarine à la petite courbure avec plissure stellaire des parties environnantes de la paroi de l'estomac, de sorte qu'il est impossible d'obtenir l'estomac suffisant pour faire résection transverse, mais il est aussi nécessaire d'enlever le pylore. En haut la tumeur s'étend un peu au-dessus du milieu de la petite courbure. Elle prend plus d'extension sur la paroi postérieure que sur la paroi antérieure. Au-dessus de l'estomac on sent quelques petits ganglions. Tout ressemble à un gros ulcère avec infiltrations environnantes. On fait résection d'une partie du corpus et de la pars pylorica entière avec invagination du reste du duodénum. Puis on attire l'anse supérieure de jéjunum a travers le mésocôlon. Le quart supérieur de l'incision stomacale est fermé. Le reste de l'estomac est implanté dans l'anse jéjunale «end to side». Suture de la paroi en étages. Dans la partie élevée de l'estomac on trouve un ulcère gros comme deux francs jusqu'à 1¹ 2 cm. de profondeur avec infiltration environnante et un vaisseau visible cor-

courbées vers le bord de l'ulcère. Le tissu autour de l'ulcère contient un grand nombre de leucocytes éosinophiles. Au fond de l'ulcère entre celui-ci et la surface de l'estomac on trouve une accumulation considérable de cellules rondes et géantes entourant des débris cellulaires végétaux. On trouve des restes de ces derniers dans beaucoup de ces cellules géantes. En outre on voit ici des grosses fentes remplies de sérum, tout



Cas I. Ulcus rotundum, adenocarcinoma colloides.

portant à croire que l'ulcère a été antérieurement plus profond encore. On voit aussi au fond de l'ulcère des vaisseaux thrombosés en partie reperméabilisés.

Après cela il nous semble, que l'interprétation la plus plausible de ce cas est celle de la transformation circonscrite d'un ulcère en cancer.

Cas II.

Fr. M. 53 ans. Entré à l'Hôpital communal, Service II, ¹² 2 1922 pour gastrite.

Pas de dispositions héréditaires. Depuis l'âge de 27 ans le malade a eu une disposition à la constipation, mais par ailleurs il a

été bien portant spéc. pas de symptômes dyspeptiques. La maladie actuelle commença il y a deux ans par des douleurs pœngitives et constrictives au niveau de l'épigastre survenant indépendamment des repas. Les douleurs se manifestent à heure fixe, à trois heures de l'après-midi et à la même heure pendant la nuit, elles sont soulagées, quand le malade prend de la nourriture. L'année dernière les douleurs surviennent aussi le matin. Jamais d'oppression, de brûlement ou d'autres symptômes dyspeptiques après les repas. Le malade n'a pas été mis à la diète. Les douleurs mentionnées plus haut s'accompagnent de fort pyrosis rappelant le pétrole. Pas de vomissements ou de gastrorrhagies. Jamais de melenæ. Il n'a fait que perdre un peu de son poids. Les derniers quinze jours les douleurs ont été insupportables; elles ne sont pas irradiantes. L'appetit mauvais.

Il a un teint normal. Il n'est pas maigre. Pas de signes stéthoscopiques. Abdomen: souple, normal sans endolorissement ou empâtements. Les urines normales. Le repas d'Éwald après 1 heure: 38 cm.³, Kongo 55. Phenolphthaleine 85. Pépsin libre 0.605 %, pépsin totale 0.660 %. Le repas de Kemp après 6 heures: pas de rétention. Bordet-Wasserman négatif. L'épreuve à la Benzidin appliquée aux selles au début tantôt positive tantôt négative, mais plus tard toujours positive.

Examen radioscopique de l'estomac: montre un type de position normale et de fort tonus. On voit un spasme à la grande courbure et un peu plus haut à la petite courbure on voit une saillie en forme de niche, sans bulle d'air cependant. 5 heures p. c. l'estomac est vide. L'examen radioscopique fait penser à un ulcère de la petite courbure.

Comme son état pendant le séjour au service, (5 semaines) ne s'était pas amélioré par le traitement médical il fut transporté le ²¹/₃ 1922 au service I, operationis causa, avec le diagnostic, d'ulcère de l'estomac.

Service I. Le teint normal. Il n'est pas maigre. Pas de signes stéthoscopiques. L'abdomen est un peu ballonné avec endolorissement assez intense au niveau de l'épigastre.

Pas d'empâtement. Exploration rectale: rien d'anormal. Les urines normales. ²⁴/₃ on pratiqua une laparotomie avec résection transverse de l'estomac sous anesthési à l'éther par une incision médiane au dessus de l'ombilic. On sent à la paroi postérieure de l'estomac, s'étendant jusqu'à la petite courbure et située au milieu de l'estomac une grosse infiltration pareille à une mandarine; au centre on sent un profond cratère. L'infiltration est si noueuse et dure, que l'on est disposé à soupçonner un cancer. Au-dessus de l'estomac on trouve quelques petits ganglions. Il se fait que l'entonnoir est une perforation, dont le fond est occupé par le pancréas, de sorte qu'on ouvre l'ulcère en degageant cet organe de l'estomac. Pas de perte de substance dans le pancréas. On fait une résection transverse de l'estomac. On ferme la moitié supérieur de »pars cardiaca». Le reste est reuni »end to end» à la partie restante de »pars pylorica». Suture de la paroi en étages. L'ulcère est à peu près gros comme une me-

notte a bords infiltrés, bourgeonnants, irrégulièrement sinueux; au milieu la perforation mentionnée, grosse comme un pois.

L'examen microscopique de l'ulcère montra: Perte de substance dans la muqueuse d'où sort une infiltration dans la profondeur tantôt dense tantôt plus disséminée avec des éléments épithéliaux en partie comme des cordes solides, en partie comme des cordes plus glanduleuses.

Diagnostic histologique: Ulcus canerosum (L. Melchior). Quelques jours après la narcose une pneumonie droite se manifesta. ⁸⁴ l'incision cicatrisée. ¹¹ il supporte la nourriture ordinaire, est en bonne santé. Sorti.

Dans ce cas le diagnostic doit être: cancer ulcéré simulant l'ulcère. Ce cas montre en outre, que cette forme de cancer peut être perforante.

Nous avons ici deux cas, qui cliniquement sont à peu près identiques. Dans le premier cas il s'agit d'un homme, qui âgé de 34 ans a une affection douloureuse de l'estomac se manifestant par des douleurs cardiales après les repas. Par suite d'un régime alimentaire ces douleurs disparaissent rapidement. Puis il se porte bien pendant à peu près deux ans, quand, deux mois avant son entrée, des douleurs cardiales, intenses indépendantes des repas reparaissent: elles sont soulagées quand il prend de la nourriture. En outre il a des nausées, il est opprimé et présente une petite perte du poids et à la fin du melana. Objectivement on trouve: maigreur, anémie (Sahli 45 %), endolorissement au niveau de l'épigastre, acidité normale mais motilité diminuée. Par repas d'Ewald on trouve plus tard l'estomac plein du sang décomposé. Il se présente toujours des hémorrhagies occultes, l'état n'est pas amélioré par un régime sévère. Dans l'autre cas le malade est âgé 53 ans. La durée de la maladie est de deux ans. Comme symptômes des douleurs violentes au niveau de l'épigastre indépendantes des repas, soulagées quand il mange. En outre on trouve de l'anorexie, du pyrosis et une petite perte de poids. Objectivement: endolorissement cardinal, acidité normale ou plus correctement un peu augmentée, motilité normale. L'examen radioscopique montre un ulcère du corps. Il se présente toujours des hémorrhagies occultes. Les symptômes ne sont pas améliorés par un régime sévère.

Dans chacun des deux cas le diagnostic le plus probable est celui d'ulcère du corps, tandis qu'il y-a pourtant deux motifs qui attirent l'attention sur une possibilité de dégénérescence

cancéreuse ou cancer, à savoir l'hémorrhagie occulte permanente et la résistance des symptômes au régime sévère, motifs qui aussi ont été décisifs quant au choix entre la prolongation du traitement médical ou l'institution d'un traitement chirurgical instantané.

Anatomo-pathologiquement on trouve dans le premier cas un ulcère typique, qui à l'examen microscopique se trouve être un ulcère simple avec dégénération cancéreuse limitée. Dans l'autre cas on trouve un ulcère où l'infiltration est si noueuse et dure, que l'on est disposé à soupçonner un cancer ulcéré, ce que l'examen microscopique aussi fait voir.

Le nombre des globules rouges chez les sujets normaux et leurs variations dans les diverses conditions physiologiques.

Par

EINAR J. RUD.

I.

L'influence de l'âge et du sexe sur le nombre des globules rouges.

Recherches antérieures sur le nombre des globules rouges chez les sujets normaux.

Recherches personnelles. (Sujets examinés. — Technique. — Limites d'erreurs des méthodes. — Le nombre des globules rouges chez des a) hommes et b) femmes adultes. c) Nouveaux-nés. d) Nourrissons. e) Enfants de 1 à 14 ans.)

Introduction.

Cet article et un autre qui sera publié ultérieurement donnent les résultats d'une série de recherches exécutées par moi sur le sujet mis au concours par l'Université en 1921 pour la section de médecine, et pour lequel j'ai obtenu la médaille d'or de l'Université.

Je tiens à remercier ici chaleureusement mon chef de service, Monsieur le Professeur Dr. Chr. Gram qui, avec une exceptionnelle bienveillance, a mis à ma disposition son laboratoire et les admirables ressources de cet établissement.

Je remercie aussi Messieurs les Professeurs C. E. Bloch, Gam-meltoft, Røysing et Tscherning pour l'autorisation qu'ils m'ont accordée d'entreprendre des recherches dans leurs services du Rigshospital.

Je dois aussi témoigner ma reconnaissance à Messieurs les Drs O. Aagaard, Jarlov et Eggert Møller pour les divers services qu'ils m'ont rendus au cours de ce travail et Dr. L. Menier pour la traduction excellente; je remercie aussi tous ceux, si nombreux, qui se sont mis à ma disposition comme sujets d'expérience.

La vue d'ensemble de la littérature que nous publions ici est notablement abrégée. On trouvera à la fin de la seconde partie une liste détaillée de la littérature que j'ai utilisée.

Hommes et femmes adultes.

Quoique tous les Manuels de physiologie et de pathologie, pour ainsi dire, donnent comme chiffre des globules rouges, par millimètre cube de sang, chez les sujets adultes et normaux, environ 5.000.000 chez l'homme et environ 4 millions ¹/₂ chez la femme, ces nombres, cependant paraissent résulter des recherches peu nombreuses faites par Vierordt (140—141) et Welcker (143), au moyen d'une technique alors très difficile et très incertaine. Si l'on étudie les résultats des nombreux auteurs venus après eux, on se rend de plus en plus compte combien, en réalité, ces chiffres sont peu fondés.

Bie et Møller (10) et Bing (13), dans notre pays, ont attiré l'attention sur ces faits et sur la nécessité d'élever un peu plus les chiffres de la moyenne normale.

Si l'on parcourt les publications antérieures concernant le nombre normal des globules rouges et si l'on considère tout d'abord les indications fournies pour le chiffre moyen chez a) *l'homme*, on remarquera que ces chiffres présentent les variations les plus importantes dans les 20—30 premières années de la période où l'on s'occupa de la numération des globules. Cela n'a rien qui doive surprendre, si l'on pense à la technique de l'époque. (Malassez, Sørensen, Hayem, Laache, Ingerslev).

Si l'on s'en tient aux résultats obtenus par la méthode de Thoma-Zeiss, on remarquera une plus grande uniformité dans les chiffres. Les nombres moyens se groupent à peu près autour de 5 millions 200.000 et 5 millions ¹/₂. (Helling (79), Engelsens (45), Otto (114), Graeber, Friedrichson (50), Stierlin (132), Reinecke (120), Reinert (121), Daland, Schaper (124), Schwinge (129),

An.	Auteur	Méthode	Nombre	Hommes				Femmes				
				Age	Max.	Min.	Moyenne	Nombre	Age	Max.	Min.	Moyenne
1852	VIERORDT	VIERORDT	1.	1	33	5.81	4.60	5.17	—	—	—	—
—	»	»	2	1	—	—	4.79	—	—	—	—	
—	»	» H.	1	1	—	5.50	4.18	5.05	—	—	—	—
1854	WELCKER	WELCKER	1	ca 32	4.68	4.47	4.60	—	—	—	—	—
1855	CRAMER	CRAMER	1	—	—	—	4.73	—	—	—	—	—
1873	MALASSEZ	MALASSEZ	8	?	4.60	4.00	4.31	—	—	—	—	—
1876	HAYEM	HAYEM	?	20—40	6.10	5.06	5.50	—	—	—	—	—
1876	SORENSEN	MALASSEZ	7	19—22	5.78	5.42	5.60	14	15—28	5.33	4.42	4.82
—	»	—	6	25—30	5.80	4.80	5.34	—	—	—	—	—
—	»	—	2	50—52	5.35	4.91	5.13	7	41—61	5.47	4.40	5.01
1878	BOUCHUT &	?	7	21—25	4.82	3.54	4.17	2	27—29	4.90	4.40	4.63
—	DUBRISAY	—	8	30—58	5.90	3.26	4.33	3	30—45	3.52	3.29	3.40
1879	INGERSLEV	HAYEM	10	25—34	6.55	5.71	6.08	10	25—30	6.28	4.99	5.59
1880	BAXTER & WILLCOCKS	GOWERS	6	23—35	6.89	5.87	6.00	—	—	—	—	—
1881	LAAACHE	HAYEM MALASSEZ	30	?	5.59	4.41	4.97	30	?	5.00	3.92	4.43
1881	LYON	THOMA-Z.	1	?	—	—	5.51	—	—	—	—	—
—	REINL.	?	—	—	—	—	10	?	—	—	—	4.50
1884	HELLING	THOMA-Z.	5	22—48	6.21	4.92	5.91	5	19—45	5.64	4.92	5.31
1884	ENGELSEN	»	16	19—22	6.13	5.30	5.67	—	—	—	—	—
1885	OTTO	HAYEM.	25	19—35	5.35	4.76	5.06	25	19—35	5.00	3.76	4.58
1888	GRAEBER	THOMA-Z.	5	?	6.10	4.41	5.08	5	?	5.00	3.88	4.52
1888	FRIEDRICHSON	»	20	—	—	—	5.07	28	—	—	—	4.90
1889	STIERLIN	»	10	18—30	6.61	4.96	5.75	10	18—30	6.23	4.00	4.99
1889	REINECKE	»	1	—	—	ca.	5.21	—	—	—	—	—
1891	REINEET	»	1	—	—	—	5.23	—	—	—	—	—
1891	DALAND	»	25	—	7.55	4.01	5.09	—	—	—	—	—
1891	SCHAPER	»	11	?	5.93	4.70	5.23	10	?	5.41	4.13	4.60
1898	SCHWINGE	»	13	20—30	—	—	5.28	7	20—30	—	—	4.88
—	»	—	2	30—40	—	—	5.06	4	30—40	—	—	4.82
—	»	—	2	40—50	—	—	5.46	3	40—50	—	—	4.66
1913	BIE & MÖLLER	THOMA-Z.	10	ca 25	6.40	4.99	5.53	10	ca 25	5.21	4.25	4.74
1918	BECKER	BÜRKER	22	21—48	6.02	4.91	5.54	18	15—53	5.10	4.36	4.73
1919	BING	THOMA-Z.	19	< 50	6.10	4.20	5.50	51	< 50	5.90	4.00	4.90
1920	BIERRING	BÜRKER	5	24—36	5.32	4.79	5.03	5	23—33	5.52	3.80	4.49
1920	GRAM	»	32	—	5.82	4.85	5.37	36	—	5.33	4.21	4.78

Bie et Moller (10), Becker¹, Bing (13), Bierring (11) et Gram (55).

D'après les recherches les plus récents (avec l'hématimètre de Bürker) Becker trouve comme moyenne pour 22 hommes: 5,540,000.

Bierring (11) a trouvé comme chiffre moyen pour 5 sujets du sexe masculin: 5,030,000 et H. C. Gram (55) pour 5 sujets du sexe masculin: 5 millions 370,000 par mill. cube (sang veineux).

Chez b) les *femmes*, chez qui, d'une manière générale, on a exécuté un moins grand nombre de recherches, on trouve également les écarts les plus considérables dans les recherches anciennes (Bouchut et Dubrisay, Ingerslev).

Parmi les nombres moyens obtenus par les examens faits suivant la méthode de Thoma-Zeiss, il y en a seulement quelques uns, en réalité, qui correspondent aux chiffres de 4 millions 500,000 fournis par les Manuels (Graeber, Reintl.). Les nombres trouvés par Friedrichson, Schaper, Schwinge, Bie-Moller et Bing varient entre 4,600,000 et 5 millions.

Seul, Helling dépasse 5 millions et cela d'une façon considérable (5,310,000). Parmi les auteurs les plus récents Becker a pour 18 femmes: 4,730,000, Bierring a trouvé comme chiffre moyen, chez 5 femmes, 4 millions 490,000 et H. C. Gram, chez 32 femmes, 4 millions 780,000 (sang veineux) par millimètre cube.

Si, maintenant, on veut tirer des conclusions certaines pour le nombre moyen réel chez les hommes et femmes, sains et adultes, il paraît logique, ainsi que l'ont fait Bie et Moller, de faire abstraction des nombres trouvés par les anciennes méthodes et de s'en tenir exclusivement à ceux obtenus par la méthode de Thoma-Zeiss.

Si, on fait le calcul des chiffres moyens des auteurs rassemblés par Bie et Moller on obtient, d'après ces derniers, les valeurs suivantes: on a examiné 106 sujets du sexe masculin avec un nombre moyen de 5 millions 350,000 par mill. cube et 68 femmes avec un nombre moyen de 4 millions 810,000. Si on y ajoute les cas de Bie et Moller on obtient: *116 sujets du sexe masculin avec une valeur moyenne de 5 millions 370,000 par mill. cube. 78 femmes avec une valeur moyenne de 4,800,000 millions par mill. cube.* Ces valeurs moyennes ne sont pas notablement modifiées si on tient compte des recherches récentes.

¹ Arbeten från proped.-med. Kliniken i Helsingfors, utg. av O. SCHAUMANN. Helsingf. 1918.

Ainsi que nous l'avons dit, les nombres de Bierring sont un peu inférieurs; mais le nombre important de recherches exécutées par H. C. Gram a fourni des chiffres moyens qui sont, pour ainsi dire, identiques à ceux qui ont été mentionnés.

Il faut donc admettre, avec Bie et Moller, que *le sujet normal du sexe masculin a, en moyenne 5 millions¹ ₃ de globules rouges par mill. cube et que les sujets normaux du sexe féminin en possèdent 4 millions³ ₄.*

Bie et Moller font ressortir les difficultés qui existent, en se fondant sur les recherches des auteurs ci-dessus mentionnés, pour établir des valeurs maximum et minimum et ils éliminent le chiffre maximum obtenu par Stierlin dans le sexe masculin (6 millions 610,000) parce que, son hématimètre ne méritait pas toute confiance. De même, les chiffres maximum et minimum de Daland pour le sexe masculin (7 millions 550,000 et 4 millions 010,000) doivent être éliminés, car ils sont très éloignés des chiffres obtenus par d'autres auteurs et parce qu'aussi, ils ne sont pas corroborés par des données sur le nombre des numérations, sans parler des erreurs de détermination.

Si donc, nous éliminons ces chiffres, nous verrons que, dans de nombreux cas, les *chiffres maximum* pour le sexe masculin sont un peu supérieur à 6 millions; en effet, Engelsen, Helling, Graeber, Becker et Bing donnent des chiffres allant de 6 millions à 6 millions 200,000, tandis que Bie et Moller, chez un de leurs sujets, ont trouvé 6 millions 400,000.

Le chiffre maximum de Bierring s'élève à 5 millions 320,000; il est tout à fait certain que, chez un homme, il a trouvé 7 million 700,000 mais, il exprime lui-même des doutes sur la certitude de cette observation isolée. D'après les constatations un peu anciennes, les *valeurs minimum* sont entre 4 millions 410,000 (Graeber) et 4 millions 750,000 (Otto, Schaper), mais d'après les recherches les plus récentes, elles semblent encore plus basses (Bing: 4 millions 200,000).

Il semble que pour le *sexe féminin*, il y ait des variations analogues: la plupart des auteurs indiquent, comme *valeurs maximum*, des chiffres entre 5 millions et 5 millions¹ ₂ (Graeber, Schaper, Bie et Moller, Becker, Bierring, H. C. Gram), tandis que Bing a trouvé le nombre le plus élevé jusqu'ici (5 millions 900,000). Comme valeur minimum, la plupart des auteurs ont des valeurs très voisines de 4,000,000; le chiffre le plus bas est celui de Bierring (3 millions 800,000).

Nouveaux-nés

Sorensen, dans son travail classique (1876) attire de nouveau l'attention sur la prépondérance que les nouveau-nés présentent sur toutes les catégories d'âge supérieur, au point de vue du nombre des globules rouges.

Bientôt après (1877) Hayem (74) fit des recherches approfondies sur le sang des nouveau-nés et confirma le nombre très grand des globules rouges.

Il constata en dehors que les globules étaient plus riches en hémoglobine que chez l'adulte (leur «pouvoir colorant» était plus considérable). Un fait qui devait donner lieu à des discussions considérables, fut indiqué pour la première fois par Hayem: il constata que le nombre des globules dépendait de *la manière dont avait été lié le cordon ombilical*. Le nombre des globules fut trouvé au maximum chez les enfants dont le cordon avait été lié seulement après la cessation des pulsations de l'artère ombilicale. (Hayem et Hélot) (80).

On admet que cette différence était due à un apport de sang qui, après l'accouchement, continuait à se faire de la mère à l'enfant par l'intermédiaire du cordon.

A. Bayer (5) trouva comme valeur moyenne chez les garçons: 5,110,000. Filles: 5,060,000; globules rouges par mill. cube.

Engelsen (15) trouva comme chiffre moyen chez 15 nouveaux-nés: 6 millions 210,000 par mill. cube. Il ne constata pas de différence au point de vue numérique entre les filles et les garçons; de même il n'en constata pas entre les enfants nés à terme et ceux nés avant terme.

On doit à Schiff (126) une série assez considérable d'examens, en 1890. Le chiffre moyen de toutes les numérations fut 5,830,000 globules rouges par mill. cube.

Comme cause principale de ces chiffres élevés, Schiff admet la perte de liquide qui se produit chez le nouveau-né. En outre, il estime que la formation de globules est à son maximum pendant le premier jour de l'existence.

Dans un nouveau travail étendu paru quelques années plus tard Schiff (127) étudie derechef la question, déjà soulevée par les auteurs français, de la ligature tardive ou prématurée du cordon. Il essaya d'expliquer dans ce travail l'importance du sang dit «de réserve» pour l'organisme du nouveau-né.

D'un jour à l'autre (après les 4 ou 5 premiers jours) il n'y avait

d'ordinaire que des variations de 200.000 à 300.000 par mill. cube, c'est à dire donc, sûrement, dans les limites d'une erreur possible.

Gundobin (64) qui, ainsi que Schiff, est un des auteurs les plus cités pour ces questions, trouva comme nombre moyen chez 6 nouveau-nés: 6.700.000 globules rouges par mill. cube. Il ne constata pas de différence pouvant être attribuée au sexe.

Comme Schiff, Gundobin constate une augmentation initiale du nombre des globules: mais il la trouve terminée au bout des 24 ou 48 premières heures. Il en trouve la cause dans l'inanition de l'enfant suivie de concentration du sang par perspiration et élimination d'urine sans apport compensateur de liquide.

Plus tard, il constate aussi une diminution dans les 6 ou 7 premiers jours, associée à des variations quotidiennes moins importantes.

Les recherches ultérieures faites sur le sang des nouveau-nés au point de vue des globules rouges et de l'hémoglobine ont été très peu nombreuses.

En 1904, Fehrsen (47) publie les résultats de 40 déterminations du nombre des globules rouges et de la quantité d'hémoglobine chez les nouveau-nés examinés le 1er et le 10ème jour de leur existence.

A la naissance, le nombre moyen des globules rouges était de 6.050.000 par mill. cube. Teneur en hémoglobine: 110—115 ‰. Lors du deuxième examen, 10 jours après la naissance le nombre moyen des globules rouges était de 5.500.000, c. à d. donc qu'il avait diminué d'environ 9 ‰ du chiffre existant à la naissance.

Les Traités et Manuels récents (Audéoud (3), Pflaundler et Schlossmann (117), Hutchison (87), Feldman (48)) paraissent tous d'appuyer principalement sur les chiffres de Schiff et Gundobin, car, ainsi que nous l'avons indiqué, les recherches font défaut, au cours de ces dernières années.

Dans un travail tout à fait récent de Lucas, Dearing, Hoobler, Cox et Jones,¹ on nous donne les résultats de la numération des globules rouges et de la détermination de l'hémoglobine chez le nouveau-né. Les auteurs ont constaté que ces chiffres diminuaient dans les 12 premiers jours. (La quantité d'hémoglobine descend en moyenne de 117 ‰ à 91 ‰ et le nombre des globules subit une diminution correspondante).

¹ American Journal of Children's Diseases, No. 6, Décembre 1921.

Les auteurs ont fait des comparaisons entre le sang du *sinus latéral* et le «sang des capillaires périphériques». D'ordinaire, le sang du *sinus* présentait des chiffres d'hémoglobine et de globules légèrement plus élevés que ceux du sang périphérique.

Nourrissons.

De même que tous les auteurs sont d'accord pour dire que le sang des nouveau-nés est beaucoup plus abondamment pourvu en globules rouges et en hémoglobine qu'à une période ultérieure quelconque de l'existence, il y a aussi unanimité pour déclarer que cette abondance diminue très rapidement.

Hayem (77) trouve chez trois nourrissons des chiffres aussi bas que 4,000,000 environ par mill. cube; chez les enfants nourris artificiellement il trouve les mêmes chiffres que chez l'adulte.

Gundobin (64) dit que, chez les enfants de 1 mois jusqu'à un an, il a trouvé des nombres habituellement aux environs de 4,500,000 — 5,000,000.

Karnitzki (93) a trouvé les conditions suivantes chez les nourrissons:

C'est dans les 2 à 4 premiers mois de l'existence qu'on constate les chiffres les plus bas qui aient été observés pour les globules rouges; du 4^{ème} au 8^{ème} mois, il y a de nouveau des nombres plus élevés. Enfin, du 8^{ème} au 13^{ème} mois (période de sevrage) on trouve encore des chiffres un peu plus bas. En revanche, la quantité d'hémoglobine était à peu près sans aucune modification pendant toute la période d'allaitement.

D'après Audéoud, Pfaundler et Schlossmann, Hutchison, il se produit une diminution assez considérable dans le nombre des globules rouges, bien que le moment varie quelque peu avec les divers auteurs (du 11^{ème} jour au 2^{ème}—3^{ème} mois). Pendant la période d'allaitement, le nombre des globules rouges serait à peu près au même niveau que celui des femmes adultes (4 millions—4,500,000—5 millions).

En opposition avec ces auteurs, Monrad (111) considère le chiffre d'environ 5,500,000 comme normal pour toute la durée de l'enfance et il estime qu'un nombre de globules inférieur à 4 millions 500,000 chez les enfants doit être considéré comme de l'anémie, opinion qui est tout à fait la seule de ce genre.

Un fait qui mérite un intérêt considérable c'est celui, reconnu

par tous, de la diminution de l'hémoglobine se produisant à un degré plus marqué que celle des globules rouges.

En ce qui concerne *l'influence de l'alimentation* sur le nombre des globules chez le nourrisson, nous ne trouvons dans la littérature qu'un petit nombre de recherches, en plus de celles de Hayem dont nous avons fait mention plus haut.

Gundobin ne trouve aucune différence marquée entre les enfants nourris au sein et ceux nourris artificiellement.

D'après Audéoud, le sang des enfants nourris au sein est plus riche en globules rouges que celui des enfants nourris au biberon.

Il ne semble pas qu'il y ait de différences sous le rapport du sexe au point de vue des globules rouges et de la quantité d'hémoglobine (Gundobin, Karnitzki, Pfaundler et Schlossmann).

Enfants de 1 à 14 ans.

Si l'on parcourt la littérature qui traite du nombre des globules rouges chez les enfants de un an jusqu'à la puberté, on constate que le nombre ne diffère pas sensiblement de celui des adultes: le chiffre des globules rouges des enfants est à peu près au même niveau que celui de l'homme adulte (Bouchut et Dubrisay, Sorensen, Helling, Hayem, Cadet, Stierlin, Karnitzki.)

Audéoud, Hutchison et Monrad, d'accord avec des auteurs plus anciens, affirment que le nombre des globules rouges demeure sans modification pendant la majeure partie de l'enfance pour subir une légère augmentation vers l'époque de la puberté, tandis que la teneur en hémoglobine reste à 70 % environ et monte lentement à la période de puberté, mais pourtant à un degré un peu plus considérable que le nombre des globules.

Il n'est pas question d'une *différence marquée dépendant des sexes*: car seuls, Bouchut et Dubrisay, et aussi Stierlin, ont trouvé des nombres un peu plus élevés pour les globules rouges chez les garçons que chez les filles, tandis que les autres auteurs qui ont publié leurs résultats à ce sujet (Sorensen, Helling, Schiff, Karnitzki, Pfaundler et Schlossmann) n'ont trouvé absolument aucune différence.

Âges plus avancés.

Bien qu'il puisse sembler naturel que les auteurs qui se sont occupés de recherches sur le nombre des globules et sur l'hémoglobine aux divers âges, aient aussi étendu ces recherches à des

$\chi^2 = 10,6$, $\text{d.f.} = 2$, et a) (b) (c) (d) (e) $\chi^2 = 10,6$, $\text{d.f.} = 4$, $\text{p} = 0,0001$. On trouve, en quelques différences, en fait, ce que nous avons dit au sujet de l'âge; cependant, un petit nombre d'auteurs ont été occupé de ces questions. Presque tous les auteurs cités s'appuient sur les recherches de Sørensen, Cadet et Dupont.

Chez 7 hommes, entre 50 et 80 ans, Schwinge (129) trouve comme moyenne: 5 millions 240.000, c'est à dire, une différence peu considérable avec les résultats obtenus par lui chez les sujets plus jeunes.

Il n'y a pas de variations notables dans les diverses périodes de 10 ans. Schwinge a examiné trois femmes ayant dépassé la jeunesse (40 à 50 ans). Le chiffre moyen: 4 millions 660.000, de ces femmes, est un peu inférieur à celui des catégories plus jeunes, examinées par le même auteur [environ 4 millions 750.000].

Quelques recherches publiées en 1912 par Hammer, Kirch et Schlesinger (68) firent croire que les sujets âgés avaient un nombre particulièrement considérable de globules rouges. Ces auteurs déclarent que les nombres moyens constatés sont remarquablement élevés, surtout pour les catégories plus avancées en âge.

Hommes (60 à 84 ans): moyenne: 5 millions 070.000; femmes (60 à 79 ans): 4 millions 640.000, par mill. cube. Il est, cependant, évident que l'opinion des auteurs repose sur une base erronée. On voit par leurs tableaux que les chiffres moyens ne sont, en aucune façon, plus élevés que les chiffres moyens normaux établis plus haut pour les sujets adultes; ils sont nettement inférieurs pour les hommes, en tout cas pour certaines catégories d'âge.

K. M. Hansen (69), en 1919, étudiant des matériaux considérables, examinés avec soin, arrive aux résultats suivants: Chez 40 individus (60 à 100 ans) le nombre des globules rouges ne diffère pas extrêmement du chiffre normal pour les sujets plus jeunes. On ne voit pour ainsi dire pas de différence dans les deux sexes, car, le nombre, chez les sujets du sexe masculin, est près du minimum et le chiffre des femmes est voisin de leur maximum; les deux nombres sont ainsi en moyenne de 5.000.000. Dans les catégories des divers âges examinés on ne peut constater d'augmentation ou de diminution dans les nombres.

La teneur en hémoglobine était diminuée d'un faible pourcentage. Bing est arrivé à un résultat différent par l'examen de 22 hommes et 24 femmes, au dessus de 60 ans, qui sont qualifiés de relativement sains.

Chez les sujets masculins, il trouva, pour les globules rouges,

un nombre moyen de 6.100.000 par mm. cube, soit $1\frac{1}{2}$ million de plus que chez des sujets plus jeunes (au dessous de 50 ans).

Cependant, le chiffre maximum était voisin de 10 millions (9.800.000). Chez les femmes, le chiffre moyen (5.100.000) correspondait à celui que le même auteur avait trouvé chez des sujets plus jeunes du même sexe (4.900.000).

Bing, à propos, des causes de cette »polyglobulie de l'âge avancé«, estime qu'elles doivent être cherchées dans les altérations séniles de la peau et l'action consécutive sur les capillaires¹.

Billinghamer (12) publia en 1920 une série d'observations faites chez les vieillards, à propos du nombre des globules rouges et de la quantité d'hémoglobine. Ces vieillards avaient pour la plupart entre 70 et 77 ans et tous présentaient une vieillesse normale.

Billinghamer trouva le nombre des globules diminué; cette diminution atteignait son degré le plus considérable chez les femmes.

Hommes: valeur moyenne 4.120.000.

Femmes: valeur moyenne 3.940.000 par mill. cube.

Mais, il faut se souvenir que ces recherches furent faites en Allemagne, après plusieurs années de guerre, alors que les conditions d'alimentation avaient laissé beaucoup à désirer surtout pour les sujets âgés.

Billinghamer estime aussi que la modification est due, entre autres choses, à une augmentation des processus d'autolyse chez des sujets âgés en état d'hyponutrition.

Recherches personnelles.

Etendue et limites du travail.

Il n'y a pas d'autre travail d'ensemble plus récent que nous puissions citer comme rentrant dans le cadre de ces recherches.

Comme il paraissait désirable que les diverses séries de recherches dont il pouvait être question fussent exécutées par une eule et même personne, avec la même technique, et en tenant exactement compte de l'équation personnelle établie pour cet auteur, il était tentant d'entreprendre, en totalité, cette lourde tâche.

¹ Il faut admettre probablement que cette augmentation du nombre des globules s'applique seulement au sang des capillaires de la peau elle-même. Pour démontrer que le sang dans son ensemble est plus riche en globules, il faudrait des examens du sang veineux et, éventuellement, du sang artériel.

Cependant, dès le début de ce travail, je voyais clairement qu'un plan aussi audacieux entraînerait avec lui un danger (en raison du délai qui nous était accordé), à savoir qu'une élaboration superficielle de l'ensemble risquait de compromettre la bonne élaboration des divers chapitres.

Prenant ces considérations comme point de départ, j'ai dressé le plan et j'ai mené à terme l'exécution du présent travail, en espérant avoir réussi à fonder sur des examens isolés, dignes de confiance, les résultats des chapitres que j'ai établis.

J'ai essayé dans la première partie de ce traité d'élucider l'influence sur le nombre des globules rouges

de l'âge et du sexe. J'ai examiné 118 individus en bonne santé (68 sujets du sexe masculin et 50 du sexe féminin), d'à peu près tous les âges. Ce chiffre n'est pas extrêmement considérable, mais d'autre part, il est cependant assez grand pour mettre en lumière l'influence mentionnée.

Si le chiffre des sujets d'expérience n'est pas numériquement très fort, cela ne dépend pas d'un manque de matériaux mais, ainsi que je l'ai indiqué, j'ai senti combien il était important de faire des examens isolés aussi exacts et aussi étendus que possibles.

Le nombre des globules rouges me paraissant insuffisamment élucidé chez les *enfants* (peut-être pour des motifs pratiques dépendant de la difficulté d'avoir des enfants sains pour l'examen), je me suis efforcé d'en examiner un nombre relativement considérable: 49 en tout. Il fallait, en outre, admettre a priori que l'enfance avec les conditions physiologiques variables, depuis la naissance, à travers la période de la première enfance, jusqu'à la puberté, peut, plus que tout autre âge de la vie, donner lieu à des modifications de la teneur du sang en globules rouges et en hémoglobine.

L'âge des sujets examinés varie entre 1 heure et 90 ans (il y a une légère prédominance en ce qui concerne les sujets jeunes du sexe masculin).

Abstraction faite d'un nombre relativement peu important de déterminations exécutées au début de mon travail, alors que je n'avais pas à ma disposition un colorimètre méritant ma confiance, j'ai en même temps que la numération des globules, effectué dans presque tous les cas la détermination de la quantité d'hémoglobine.

L'occasion m'en ayant été fournie, il m'a paru particulièrement intéressant de déterminer la quantité d'hémoglobine chez un grand nombre de sujets sains: en effet, ces déterminations constituent un très important complément des numérations des globules rouges. Nous avons eu, ainsi, la possibilité d'examiner dans quelle mesure la quantité d'hémoglobine demeurerait proportionnelle au nombre des globules; en d'autres termes: dans quelle mesure *«l'index»* était une valeur constante.

Si cela était le cas, les déterminations de l'hémoglobine pourraient être employées à titre de correction des numérations. Du reste, l'existence d'un index constant a été affirmé par Bie et Moller (10) et par H. C. Gram (57).

Sujets examinés.

Tous les sujets qui ont été examinés jouissaient en apparence d'une parfaite santé, ou quelques-uns d'entre eux avaient des légères affections qu'on peut regarder comme sans importance au point de vue du nombre des globules et de la quantité d'hémoglobine (voir plus loin les détails).

Les sujets examinés se classent par âges de la manière suivante:

	Hommes.	Femmes.
Nouveau-nés	5	4
Nourrissons.	8	6
Enfants (1 à 14 ans)	15	11
Adultes (15 à 50 ans)	26 (+ 5)	17 (+ 5)
Adultes (50 à 90 ans)	9	7

Parmi les sujets du sexe *masculin*: 23 étaient médecins ou étudiants, 3 employés de bureau, 8 des artisans; de plus, les métiers suivants étaient représentés par 6 personnes (chauffeur, garçon de café, domestique, ouvriers etc.).

Parmi les sujets du sexe *féminin*: 2 étaient des étudiantes. Nous n'avons examiné que 4 infirmières seulement, car, ainsi qu'on l'a souvent fait ressortir, les personnes de cette profession ne sont pas d'excellents sujets au point de vue hématologique, à cause de leur travail pénible et de leurs veilles fréquentes. (Bie et Moller, H. C. Gram) qui peuvent avoir une action anémisante. Des 4 infirmières que j'ai examinées, aucune n'avait eu de service de veille pendant trois mois au moins avant l'examen.

Parmi les autres femmes, 17 étaient mariées avec (ou veuves de) médecin, directeur d'usine, rédacteur de journal, propriétaire rural, ouvriers, chef-mécanicien, portier d'hôtel, garde de nuit, artisans.

Enfin, il y avait une ouvrière de fabrique, une commise de magasin, une femme de service dans un laboratoire et 4 domestiques.

Quant aux *enfants*, les nouveau-nés étaient pour la plupart des enfants de filles-mères de la Maternité.

Les nourrissons étaient à l'Asile; et la majorité d'entre eux était constituée aussi par des enfants de filles-mères.

Parmi les *enfants de 1 à 14 ans*, 6 séjournaient à l'Asile. Parmi les autres: 3 étaient enfants d'artisan, 4 des enfants de manœuvres etc. 3 étaient des enfants de campagnards, 5 avaient pour parents des employés de bureau, un avait pour parents des commerçants, et 3, enfin, avaient pour parents des fonctionnaires du gouvernement.

Pour les *adultes*, tous étaient des habitants de Copenhague ou de Frederiksberg, sauf quelques uns qui habitaient la campagne. De même, pour les nouveau-nés et les nourrissons. Sur les 26 enfants de 1 à 14 ans, 17 étaient de Copenhague, tandis que 9 étaient de la campagne ou de villes de province.

État sanitaire des sujets examinés.

Ainsi que H. C. Gram, entre autres (58) l'a indiqué, il est difficile de déterminer, surtout au point de vue des examens du sang, ce qu'on peut appeler des sujets normaux.

Pour les points les plus essentiels, je puis me ranger à l'avis de Gram, lorsqu'il utilise les *criteria* suivants:

1) Le sujet ne doit pas présenter de symptômes d'une maladie quelconque, ni n'avoir pas été malade récemment.

2) Le sujet doit se sentir parfaitement bien et dispos, ni fatigué ni partiellement incapable de travailler.

En revanche, on ne peut pas tenir compte du coloris de la peau, car il peut induire en erreur et parceque, dans les cas les plus favorables, on arrive seulement à éliminer des individus avec des quantités de sang inférieures, mais normales, et on obtient, ainsi une sélection que, précisément, on ne doit pas chercher à atteindre.

En ce qui concerne mes sujets d'examen, j'ai dans la mesure du possible évité d'utiliser des personnes, même présentant des

maladies légères. Parmi les *adultes*, 48 ne présentent aucune remarque à faire sous ce rapport. 9 étaient dans un service de chirurgie pour hernies sans complications et furent examinés tout de suite après leur admission (en règle générale, le lendemain). Une femme était dans le service d'ophtalmologie pour strabisme et une autre, pour cataracte. Un homme était hospitalisé pour malformation pénienne et un autre pour hydrocèle.

Quant aux *enfants*, tous les nouveau-nés étaient à terme et bien développés et issus de mères saines.

Pour les *nourrissons*, on pourrait nous objecter que, en leur qualité d'enfants issus de filles-mères, on ne pouvait guère admettre qu'ils vivaient dans des conditions assez bonnes pour qu'on put éliminer les facteurs d'anémie. Nous ferons remarquer, à ce propos, que nous avons attaché de l'importance à examiner des enfants qui, depuis leur naissance ou presque depuis cette date, avaient vécu dans un Asile d'enfants où les conditions hygiéniques peuvent être regardées comme étant aussi bonnes, et, dans beaucoup de cas, meilleures que celles dans lesquelles vivent les enfants de la ville.

Parmi les *enfants plus âgés*, 29 étaient en parfaite santé, sans qu'il y eut de remarque particulière à faire à leur sujet. 8 étaient hospitalisés dans le service d'ophtalmologie pour être opérés de strabisme et ils furent examinés immédiatement après leur admission. Un était hospitalisé dans un service de chirurgie pour hernie inguinale et un autre pour torticolis d'origine musculaire.

Technique.

Pour que la numération des globules donne des résultats méritant toute confiance, il faut, de la part de l'observateur, un degré considérable d'exercice personnel; il faut aussi qu'il soit très familiarisé avec la technique. Pour acquérir plus de sûreté dans la technique (ayant d'avance une longue habitude des numérations avec l'hématimètre de Thoma-Zeiss) je fis, après m'être procuré l'hématimètre de Bürker employé pour ces recherches, pendant 5 semaines des numérations quotidiennes à l'aide de cet appareil et des *pipettes et tubes mélangeurs* procurés à cet effet.

J'obtins ainsi dans les résultats une uniformité qui arriva à correspondre à celle obtenue par des numérations faites après une longue période.

Je vais maintenant décrire les méthodes que j'ai employées:

Le sang des capillaires était prélevé à la peau sans aucune préparation de celle-ci, ni lavage ni friction. Je me servais d'une lancette très aiguisée, à deux tranchants, de la forme de celles employées autrefois pour la saignée. Nous pouvions ainsi faire une piqure suffisamment profonde sans pression, ni sans douleur appréciable, jusqu'à ce que le sang sortit facilement et rapidement. Je considère en particulier la lancette comme très importante pour les prélèvements de sang au niveau de l'abdomen. En effet, en cette région cutanée, pauvre en vaisseaux, pourvue d'un abondant tissu sous-cutané, on n'obtient d'ordinaire une quantité suffisante de sang qu'en faisant une piqure assez profonde et avec un instrument assez tranchant. Quelquefois même, malgré cela, on ne voit qu'une goutte de minimes dimensions, sourdant lentement, de sorte qu'on peut être obligé de faire une nouvelle piqure en un autre endroit.

Surtout, dans cette région, on est exposé à une grave source d'erreur: si en effet, on escompte une quantité suffisante de sang, il peut arriver que la goutte de sang se dessèche tellement que le résultat de la numération soit tout à fait erroné.

Pour les prélèvements de sang veineux, j'employai les aiguilles de seringue à morphine, du numéro le plus gros: elles étaient conservées dans un récipient contenant de l'alcool absolue. Avant l'emploi, l'alcool était chassé de l'aiguille en y aspirant de l'air, au moyen d'une seringue »Record».

Une fois le pli du coude nettoyé à l'éther, la veine était ponctionnée, sans y avoir produit auparavant aucune sorte de stase.

Dans un certain nombre de cas, (chez quelques femmes et enfants) cependant la manche du vêtement était relevée pendant quelques secondes au niveau du bras au dessus du coude. On évacuait environ 1 c.c. $\frac{1}{2}$ de sang dans un petit tube, d'où le sang était instantanément aspiré avec la pipette.

Les ponctions artérielles furent faites (avec la bienveillante assistance du Dr. O. Aagaard) suivant la technique indiquée par Hürter (88) (voir la partie II). Dans tous les cas, la piqure n'entraîna aucune complication. Le sang sortait avec une pulsation puissante, mais sans jaillir et il était recueilli dans un petit tube à réaction; puis l'aiguille était retirée et on appliquait un pansement compressif. Comme Hürter et Hess l'avaient remarqué, la ponction était un peu plus douloureuse que la ponction de la veine. Habituellement, les sujets se plaignaient d'une intense sensation de fourmillement dans la main. Les échantillons de

sang *artériel* et *veineux* obtenus pendant les *opérations*, étaient recueillis par le chirurgien au niveau des vaisseaux saignant en jet ou en nappe, dans de petits tubes à réaction et l'aspiration se faisait immédiatement après.

Pour l'*aspiration* du sang et le *mélange avec le liquide de dilution*, j'ai employé le *système de pipettes et de tubes mélangeurs*, de *Ellermann-Erlandsen* (43).

La sang était aspiré jusqu'à dépasser de très peu la marque de la pipette. Si ensuite l'extrémité proximale du tube de caoutchouc était fermée avec la bouche et si avec les doigts de la main droite, on exerçait une très légère pression sur le tube, tandis que l'extrémité de la pipette était frappée contre le dos de la main gauche, on arrivait toujours à obtenir une mensuration très exacte.

Pour la *dilution*, qui fut toujours de *1 pour 200*, nous avons utilisé le liquide de Hayem, modifié par G. Jørgensen (90).

En faisant des numérations (avec l'appareil de Thoma-Zeiss) avec le même mélange sanguin, Jørgensen constata, en effet, comme l'avait fait Bürker, une répartition très irrégulière des globules, car ceux-ci étaient disposés, avec le maximum de densité, autour du centre de la cellule de numération.

Il fallut admettre comme cause principale de ce fait la précipitation rapide des globules dans le liquide de de Hayem. On constata que les globules se précipitaient avec une rapidité augmentant proportionnellement à la teneur du liquide en sublimé.

G. Jørgensen abaissa cette teneur à 0.5 pour 1000; de sorte que le liquide de dilution eut la formule suivante:

Sublimé corrosif	0.05 centigrammes
Sulfate de soude	2 grammes 50
Chlorure de sodium	0.50 centigrammes
Eau distillée	100 grammes.

En employant ce liquide de dilution, Jørgensen trouva une erreur moyenne de 2.5 % (à peu près la moitié de celle qui était constatée par l'emploi du liquide ordinaire de Hayem).

Quoique les avantages du liquide de dilution ainsi modifié soient moins indispensables en employant l'hématimètre de Bürker, on doit cependant profiter de la plus grande stabilité, ainsi obtenue, dans la solution de sang et préférer ce liquide à celui de Hayem.

Une fois que le sang aspiré eut été projeté par insufflation dans le liquide de mélange et que la pipette eut été rincée une couple de fois avec de liquide, fut agité le tube mélangeur (pourvu

d'une petite sphère de verre) pendant 3 minutes, délai que nous avons toujours exactement observé.

Pour la numération, je me suis servi de la cellule à numération de Bürker, de la maison Zeiss, avec pinces, et divisions de Türk, qui me paraît marquer un progrès considérable dans la question des cellules à numération.

Le couvre-objet était placé d'avance, en veillant à ce que les anneaux de Newton existassent. On n'a jamais utilisé de préparation dans laquelle ces anneaux eussent fait défaut.

Une fois l'agitation terminée, une goutte de grandeur adéquate était portée avec la pipette sur la petite surface qui fait saillie sous le couvre-objet et la goutte était aspirée immédiatement dans la cellule à numération et cela, pratiquement parlant, sans que la préparation ait dû être dérangée à cause de bulles d'air ou d'autres incidents.

On constata toujours que la répartition était satisfaisante.

Les deux cellules de l'appareil furent remplies chaque fois.

La question était maintenant de savoir combien de «petits» carrés il fallait compter pour obtenir des résultats dignes de confiance.

Il semble qu'il ne soit pas douteux que les irrégularités dans la répartition des globules soient plus facilement compensées en faisant la numération dans un grand nombre de carrés et que la certitude des résultats augmente avec le nombre de globules dénombrés.

Quoiqu'il soit suffisant pour les besoins courants de la clinique de compter les globules dans 160 à 200 «petits» carrés en tout, il me parut, ici, où il s'agissait de constater des légères différences éventuelles dans le nombre des globules, qu'il valait la peine de faire la numération sur une surface aussi grande que possible. C'est pourquoi, dans chaque mélange sanguin, j'ai fait la numération de tous les «petits» carrés (centraux) des deux cellules de l'appareil; c'est à dire donc que j'ai compté 512 de ces carrés dans chaque numération.

Cela veut dire que dans chaque préparation de sang j'ai bien compté en moyenne 3000 globules.

Je ferai remarquer ici, que tous les échantillons de sang et tous les liquides de dilution ont été mesurés avec le même jeu de pipettes, fournies par C. F. Jacob, de Copenhague et que toutes les numérations ont été pratiquées dans une seule et même cellule.

Un dénombrement de ce genre pouvait être exécuté en moyenne en 25 minutes environ. Les numérations étaient considérablement

facilitées par l'emploi d'une montre à numération («Numérateur»). Je n'avais pas besoin ainsi de retirer l'œil du microscope pour inscrire la notation à tout moment; il me suffisait pour chaque globule observé de presser une fois sur le ressort de l'appareil.

Dans les numérations, j'ai utilisé l'objectif D. de Zeiss et l'oculaire IV. Dans ce travail, j'ai exécuté *en tout 586 numérations ayant l'étendue mentionnée plus haut.*

Les *déterminations de l'hémoglobine* ont été pratiquées au moyen du colorimètre de Autenrieth et Königsberger qui a été décrit par Meulengracht (110) et Dunger (38) entre autres. Ces deux auteurs ont mentionné le «renforcement ultérieur de la coloration» signalé pour la première fois par Stäubli; la signification de ce phénomène est annihilée si on a le soin d'attendre exactement 10 minutes avant de faire la lecture.

D'après une méthode récemment indiquée par H. C. Gram, ce laps de temps peut être considérablement abrégé, en employant comme liquide de dilution 2 parties d'Oxydol + 98 parties d'acide chlorhydrique décinormal (n/10). La lecture peut alors être faite déjà au bout de 3 minutes. (Communication verbale du Dr. Gram.¹) L'appareil se distingue par sa facilité de manipulation et la lecture se fait avec plus de sûreté, que, par exemple, avec l'appareil de Sahli. Il faut remarquer, à ce propos, que les instruments nouvellement construits ne sont pas, semble-t-il, à la hauteur des anciens.

J'ai eu personnellement l'occasion dans le cours des derniers 6 mois d'expérimenter 3 appareils *nouveaux* différents, dans lesquels le liquide colorant du «coin» avait une teinte rougeâtre particulière qui ne correspondait pas à la coloration de la solution chlorhydrique d'hématine; la lecture était ainsi rendue plus difficile. L'appareil dont je me suis servi avait un «coin» coloré parfait qui paraît aussi être demeuré sans altérations.

Lors de la correction faite le 1er Mars 1921, le point 100 fut déterminé par comparaison avec un appareil semblable qui avait été étalonné par détermination de la capacité en oxygène suivant la méthode de v. Slyke (130).

Environ 4 mois plus tard (le 20 juin) 1921 je fis une nouvelle correction en aspirant et mélangeant 3 échantillons de sang étalonné, avec lesquels je fis en tout 15 lectures dans l'appareil, tandis qu'avec le même sang, on pratiqua la détermination de la capacité en oxygène suivant le procédé de v. Slyke (Dr Eggert Moller).

¹ Voir: Acta med. scand. Vol. LVI Fasc. I 1922.

Nous constatâmes alors que le point 100 correspondait exactement à celui qui avait été trouvé le 1er mars 1921. Comme «100^{0/0}» j'ai employé l'étalon de Haldane: 18.5 volumes ^{0/0} de capacité de fixation d'oxygène (Méthode décrite en 1897-1898) (65).

Dans l'utilisation de l'appareil, pour les mêmes motifs qui ont incité Ellermann et Erlandsen à employer des pipettes et des mélangeurs séparés pour la numération des globules, j'ai introduit un principe analogue dans les déterminations de l'hémoglobine. Je mesurai d'avance dans un petit verre à réaction 1980 mill. cubes d'acide chlorhydrique décínormal. Le sang fut aspiré avec une pipette de 20 mill. cubes et fut chassé par insufflation dans le mélangeur qu'on boucha et qu'on agita. De cette manière, non seulement on arrive à rendre les mensurations plus faciles et plus sûres, mais il devint surtout possible de prendre plusieurs échantillons de sang rapidement l'un après l'autre pour les déterminations de l'hémoglobine.

Si, comme ce fut souvent le cas, je prélevai *dans la même séance des échantillons de sang en trois régions différentes*, je réussissai dans l'espace de dix minutes (en plus des trois prélèvements pour la numération) à prélever trois spécimens pour les déterminations de l'hémoglobine. Le moment de lecture était immédiatement noté et alors, une fois toutes ces manipulations achevées, je pouvais faire les lectures tranquillement et tout à mon aise.

Comme ici, de même que pour les numérations, nous employions *la même pipette pour les divers échantillons de sang*, elle était rincée et séchée avant chaque aspiration, au moyen d'eau distillée, d'alcool absolu et d'éther. *J'ai exécuté un total de 505 déterminations de l'hémoglobine.*

Les petits verres (ou tubes) à réaction pour la numération et pour les déterminations de l'hémoglobine étaient numérotés et placés sur deux rangs dans une boîte facilement transportable, fabriquée à cet effet. Au milieu de ces deux rangs, se trouvaient les flacons renfermant l'eau distillée, l'alcool absolu, l'éther et enfin un récipient contenant de l'alcool absolu pour conserver la lancette et les aiguilles.

Limites d'erreur des méthodes.

Il est superflu de vouloir parler ici en détail de l'importance capitale de l'erreur d'expérience pour les résultats de la numération des globules, car, Kjer-Petersen, dans notre pays, dans

sa thèse de doctorat, a pris la parole avec une grande énergie, en faveur de l'emploi des méthodes exactes pour ces recherches. Si on parcourt la littérature sur la numération des globules rouges, on est trop souvent obligé de regretter l'absence de renseignements sur les erreurs d'expérience des auteurs.

Quand nous avons parlé des résultats des divers observateurs, nous avons déjà attiré l'attention sur le peu de solidité que possèdent les conclusions quand elles ne sont pas appuyées sur la détermination des erreurs de la méthode.

Quand le calcul des erreurs employé par les anciens auteurs et qui consistait, suivant les indications de Malassez, à calculer la différence moyenne, entre des numérations doubles, pour chacune des manipulations formant la numération des globules, quand ce calcul, dis-je, eut été reconnu inexact, les calculs des erreurs fondés sur *la loi des erreurs par exposants* reçurent leur consécration dans le travail capital d'Abbe, en 1879 (1).

Dans ce travail, où du reste, on trouve la première description de la cellule de numération de Thoma-Zeiss, l'auteur, prenant pour point de départ la théorie mathématique du calcul des probabilités calcule les variations que les irrégularités «accidentelles» de la répartition des globules dans un liquide, peuvent produire.

Le calcul montre que l'erreur probable (exprimée en pourcentages du nombre moyen) diminue dans la même proportion qu'augmente la racine carrée du nombre moyen correspondant au volume calculé par la numération.

Thoma (137) qui discute l'application des méthodes exactes à la mensuration et à la pesée des éléments du corps humain, parmi lesquels rentre la numération des globules, établit dans la formule suivante la relation de l'erreur probable avec le nombre des observations:

$$W = 0,6745 \sqrt{\frac{\sum(x^2)}{s-1}}$$

Dans cette formule, le numérateur de la fraction indique la somme des carrés des diverses écarts, tandis que s indique le nombre des observations.

Thoma et Lyon (104) qui se rendirent compte que, bien que ces calculs fussent théoriquement exacts, on devait cependant établir empiriquement pour chaque série d'examen la grandeur de l'erreur d'expérience, firent toute une série de grandeur de grandes numérations des globules rouges dans le sang de pore défibriné. Ils arrivèrent au résultat assez connu, que les erreurs probables, trouvées par eux, correspondaient à celles calculées par Abbe. Comme les calculs de ce dernier concernaient la répartition des globules dans une dilution donnée, alors que Thoma et Lyon faisaient des numérations complètes avec nouvelle aspiration et nouveau mélange pour

chaque préparation, cela veut dire que ces auteurs ont pu réduire à un minimum toutes les autres erreurs accidentelles.

En opposition avec Reinert (121) qui, avec Thoma et Lyon, affirme que l'erreur probable dans une numération totale du sang ne peut être calculée, mais doit être établie par les expériences, un certain nombre d'auteurs ultérieurs ont appuyé leurs résultats sur les déterminations d'erreurs que Thoma-Lyon et Reinert avaient établies une fois pour toutes.

De nombreux observateurs, mentionnés dans les chapitres précédents, n'ont même pas mentionné les déterminations des erreurs (Ingerslev, Reinecke, Friedländer, Schwinge, Müller).

Dans les pays scandinaves, au cours des dernières années, il s'est produit une modification, surtout à l'instigation de Kjer-Petersen: en effet la plupart des travaux sur la question de la numération des globules sont accompagnés de renseignements sur les erreurs d'expérience (*Erreur moyenne* au lieu du terme *erreur probable* employé par les anciens auteurs)

Quelle est maintenant la grandeur de l'erreur moyenne qu'on doit s'attendre à trouver dans la numération des globules rouges?

Au cours de ces dernières années, G. Jorgensen (91) a une erreur moyenne de 2.5 %, Terhola (136) de 2.9 % à 3.1 %, Bing (13) de 2.3 %; Brinckmann (18) de 2.53 %. Bürker (24) arrive au chiffre le plus bas avec 1.8 %. K. M. Hansen (69) a fait deux déterminations d'erreur qui lui ont donné comme erreur moyenne respectivement: 1.73 et 2.17 %. Il faut, à la vérité, remarquer à ce propos que les déterminations (10 numérations) concernent des numérations dans la même dilution du sang.

Bierring (11) qui, dans son travail, indique comme erreur moyenne 3.2 %, renvoie pour les détails des déterminations aux travaux de K. M. Hansen et, par conséquent, on doit admettre qu'il n'a pas déterminé l'erreur dans les numérations totales.

Or, il semble que la portion la plus considérable de l'erreur soit due à des *irrégularités dans la répartition des globules dans le liquide* et que la portion la plus faible de l'erreur soit sous la dépendance des autres manipulations. Chez Thoma-Lyon, l'erreur dépendant de l'aspiration, de la mensuration etc. était pratiquement égale à zéro. Reinert (121) par numération de plusieurs préparations obtenues avec la même dilution trouve comme *erreur probable*, 2.19 % environ; pour les numérations totales: 3.27 % environ.

Bürker (24) fit des numérations des globules rouges de son propre sang pendant 7 jours de suite, soit avec la même dilution, soit avec une nouvelle aspiration etc., chaque jour.

Dans les deux cas, il trouva comme erreur moyenne: 1.8 %.

Bürker conclut alors que les améliorations de la technique de la numération des globules doivent viser à obtenir une meilleure répartition des globules dans le liquide de dilution, car les appareils ne sauraient être perfectionnés davantage.

Prenant ces considérations comme point de départ, pour faire les numérations aussi exactes que possible, au lieu de prélever double échantillon de sang, j'ai préféré exécuter le mélange d'une manière prolongée et soigneuse: je remplissais ensuite les deux cellules de l'appareil.

Déterminations des erreurs dans la numération.

J'ai exécuté 3 numérations décuples de sang étalonné (citraté) à divers moments au cours de mon travail.

J'ai pratiqué chaque fois 10 numérations «totales» (avec mensuration, aspiration du sang etc.) et fait la numération dans les deux cellules de l'appareil, tout à fait comme dans les numérations ordinaires: à chaque numération, j'ai compté environ 3000 globules.

Déterminations de l'erreur moyenne dans la numération.

1^{re} + 1921

Sang veineux étalonné (citraté).

No.	Glob. rouges comptés:	Variations du nombre- moyen:	Carrés des variations:
1	3137	+ 99	9801
2	3126	+ 88	7744
3	3007	- 31	961
4	3023	- 15	225
5	3105	- 33	1089
6	2945	- 93	8649
7	3091	+ 53	2809
8	3085	+ 47	2209
9	2908	- 130	16900
10	2955	- 83	6889
Nombre moyen: 3038		Somme: 57276	

Après la formule: $\sqrt{\frac{\sum x^2}{n-1}}$, on aura

$$\text{l'erreur moyenne} = \sqrt{\frac{57276}{9}} = \frac{239}{3} \quad 80, 3; \pm 2,63 \% \text{ du nombre moyen.}$$

II. 24 th 1921.	III. 27 th 1921.
Sang veineux étalonné citrate :	Sang veineux étalonné citrate :
2999	3269
3071	3097
3085	3144
3045	3070
3021	3181
3035	3164
2956	3141
3076	3153
3069	3236
3114	3123
<u>Nombre moyen: 3047</u>	<u>3158</u>

L'erreur moyenne: $\pm 46.2 \pm$

$\pm 1.18 \%$ du nombre moyen.

L'erreur moyenne: $\pm 60 \pm$

$\pm 1.90 \%$ du nombre moyen.

Le calcul démontre que *l'erreur moyenne capitale* ne s'écarte pas notablement de 2 ‰.

Dans les calculs exposés dans les pages qui suivent, une *erreur moyenne de 2 ‰* est établie pour chaque observation isolée. Quand, dans un examen, j'ai prélevé des échantillons de sang en 2 ou 3 territoires vasculaires et j'utilise le chiffre moyen pour les nombres des globules qui en résultent, je considère des examens isolés comme des *répétitions* (voir plus loin la justification et la légitimité de cette mesure). Un nombre moyen résultant de deux répétitions présente l'erreur moyenne $\frac{2}{\sqrt{2}} \text{ ‰}$ tandis qu'un nombre moyen résultant de 3 déterminations répétées présente l'erreur moyenne: $\frac{2}{\sqrt{3}} \text{ ‰}$.

Ces valeurs deviennent respectivement environ 1.4 et 1.2 ‰.

L'erreur moyenne des déterminations de l'hémoglobine avec le colorimètre de Autenrieth et Königsberger.

Sang veineux étalonné. (citrate). Lecture après 10 minutes.

Chaque détermination est le moyen de 5 lectures.

I. 16 1921.				II. 18 11 1921.			
No:	Lecture:	Variations du nombre moyen:	Carrés:	No:	Lectures:		
1	98 %	- 2	4	1	88 %		
2	100 %	0	0	2	89 %		
3	99 %	- 1	1	3	89 %		
4	99 %	- 1	1	4	88 %		
5	98 %	- 2	4	5	93 %		
6	100 %	0	0	6	91 %		
7	100 %	0	0	7	91 %		
8	103 %	+ 3	9	8	90 %		
9	103 %	+ 3	9	9	88 %		
10	100 %	0	0	10	91 %		
Moyenne: 100 %		Somme: 28		Moyenne: 89.8 %			

$$\text{Erreur moyenne} = \sqrt{\frac{28}{9}} = \frac{5.3}{3} \% = 1.8 \% \quad \text{Erreur moyenne} = \frac{5.06}{3} \% = 1.7 \%$$

Dans les pages qui suivent nous comptons une erreur moyenne de 2 %.

Nombre des globules rouges chez les sujets normaux.

Au moment de donner les résultats de mes numérations, j'attire l'attention sur le fait que quand je cite le nombre des érythrocytes d'une personne, j'ai en vue, en général, la moyenne des chiffres trouvées dans ledit examen, c. à. d. pour la majorité des cas: la moyenne de trois échantillons de sang et dans les autres cas, la moyenne de deux spécimens de sang.

Tous les sujets d'examen sont groupés par sexe, âge etc. sur les schémas I à XIII. Cependant, plusieurs personnes ont été examinées à différentes reprises. Pour celles-ci, nous indiquons seulement *ici* le premier examen (pour que tous les résultats pèsent du même poids dans la balance). Pour quelques personnes

chez qui les déterminations de l'hémoglobine n'ont pas été faites dans tous ces examens répétés, nous indiquons les résultats du premier examen, dans le cas où cette détermination a été faite.

Sur les schémas, on trouve indiqués: le numéro, l'âge, le moment de l'examen et leurs résultats pour chacun des territoires vasculaires. Au dessous, nous avons noté le nombre des globules dans les deux cellules de l'appareil et le nombre d'érythrocytes par mill. cube qui en a été déduit (exemple: Sang veineux: on a compté $\frac{1638}{1698}$ ce qui correspond à $\frac{5,120,000}{5,300,000}$ érythrocytes par mill. cube. Moyenne 5,210,000. Cependant, à l'impression, ces indications ont été supprimés en raison du manque de place). En outre, nous avons noté: le pourcentage de l'hémoglobine et l'*index* (I) obtenu de ces valeurs par le calcul.

Enfin, plus à droite, nous avons placé les nombres moyens pour les deux ou trois territoires vasculaires examinées. Sous la rubrique «Remarque» nous avons noté la profession de la personne en examen, le moment de cet examen par rapport au repas et d'autres détails intéressants.

Dans quelques cas, au début de mon travail, alors que je n'avais pas à ma disposition le colorimètre d'Autenrieth-Königsberger, je jugeai la quantité d'hémoglobine au moyen d'une échelle de Liliendahl-Petersen (étalonnée) mais, ces déterminations n'ont pas été utilisées dans le calcul de l'index ni comme expression de la quantité réelle d'hémoglobine du sujet (sur les schémas, ces cas sont désignés par «L. P.»).

Comme on le verra, les sujets ont été, en règle générale, examinés le matin à jeûn. Quand il y a eu des exceptions à cette règle, les examens ont été faits 3 à 4 heures après le repas.

a) Hommes adultes

Les résultats des examens de ces sujets sont consignés sur les schémas I, II, III, d'après l'âge des individus.

Cependant, pour faciliter le coup d'œil synoptique, un groupe a été placé à part (Schéma IV). En effet, chez ces sujets, au lieu des territoires vasculaires étudiés dans le groupe principal (oreille sang veineux et abdomen) le sang a été prélevé au doigt, dans les veines et à l'orteil.

Comme *chiffre moyen pour tous les hommes* examinés (de 15 à

I. Hommes adultes.

Sujets examinés	Date heure	Vena med. cubiti sin.		Lolul. auris sin.		Abdomen		Moyenne		R e m a r q u e
		Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	
1	15 7 ¹ / ₂ 1 ² du matin	5.42	—	—	5.47	—	—	5.47	—	Fils de charpentier, Copenh. (Hydrocele testis) à jeun.
2	17 9 ¹ / ₂ 21 7 ¹ / ₂ du matin	5.64	92	0.82	5.44	92	0.85	5.55	93	Valet (de la campagne) (Hernia inguinalis) à jeun.
3	19 11 ³ / ₂ 21 7 ¹ / ₂ du matin	5.67	101	0.89	5.69	101	0.89	5.80	101	Étudiant, Copenhague à jeun.
4	19 2 ⁵ / ₂ 21 7 ¹ / ₂ du matin	5.82	105	0.90	5.55	—	—	5.85	104	Étudiant, Copenh. à jeun.
5	19 4 ³ / ₂ 21 7 ¹ / ₂ du matin	5.60	101	0.91	5.62	102	0.91	5.62	104	Étudiant, Copenh. à jeun.
6	19 4 ⁸ / ₂ 21 2 ³ / ₄ de l'a-m.	5.48	104	0.93	5.60	101	0.90	5.58	101	Étudiant, Copenh. 7 heures apr. le dernier repas.
7	20 22 ³ / ₂ 21 1 de l'a-m.	4.94	91	0.92	5.03	88	0.87	5.04	90	Étudiant, Copenh. 4 h. apr. le repas.
8	20 22 ⁹ / ₂ 21 8 du matin	5.27	104	0.99	5.55	102	0.95	—	—	Étudiant, Aarhus à jeun.
9	20 19 ² / ₂ 21 12 ¹ / ₂ de l'a-m.	5.08	102	1.00	5.65	—	—	5.84	—	Étudiant, Copenh. 5 h. apr. le repas.
10	21 2 ³ / ₂ 21 1 de l'a-m.	5.00	102	1.00	5.25	102	0.97	5.55	101	Étudiant, Copenh. 4 h. apr. le repas.

II. Hommes adultes.

Sujets examinés		Date heure	Vena med. enfati sin.		Lobul. auris sin.		Abdomen		Moyenne		R e m a r q u e
No.	Age		Erythr. mill.	Hgb. %	Erythr. mill.	Hgb. %	Erythr. mill.	Hgb. %	Erythr. mill.	Hgb. %	
11	23	²¹ / ₂ 21 7 ¹ / ₂ du matin	5.59	103	0.95	5.86	—	5.59	—	5.58	— Étudiant, Copenh. à jeun.
12	25	¹² / ₂ 21 7 ¹ / ₂ du matin	5.05	—	—	5.40	100 L. P.	5.59	—	5.28	— Cocher, Copenh. Defornitas penis) à jeun.
13	28	¹⁰ / ₂ 21 7 ¹ / ₂ du matin	5.55	—	—	5.27	90 L. P.	5.58	—	5.47	— Garçon, Copenh. Hernia inguin.) à jeun.
14	34	⁹ / ₂ 21 7 ¹ / ₂ du matin	5.65	105	0.93	5.74	105	5.80	—	5.74	105 Rédacteur de jour. Copenh. à jeun.
15	45	²⁰ / ₂ 21 2 de l'a-m.	5.25	—	—	5.32	100 L. P.	5.64	—	5.45	— Forblautier, Copenh. Hernia inguin. 1 ¹ / ₂ h. apr. le repas.
16	46	¹⁹ / ₂ 21 8 ¹ / ₂ du matin	5.44	101	0.91	5.32	—	—	—	5.48	— Médecin, Copenh. à jeun.
17	56	² / ₂ 21 à midi	5.70	110	0.96	5.55	112	1.00	—	5.62	111 Fingeron, Copenh. 6 h. apr. le repas.
18	58	² / ₂ 21 11 ¹ / ₂ du matin	5.25	105	1.00	5.25	106	1.00	—	5.24	106 Menuisier, Copenh. 6 h. apr. le repas.

III. Hommes adultes.

No.	Age	Sujets examinés	Date heure	Vena med. cubiti sin.			Lobul. auris sin.			Abdomen			Moyenne			R e m a r q u e
				Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	I	
19	63		⁹ 21 8 du matin	4.40	86	0.98	4.54	82	0.94	—	—	—	4.57	84	—	Libraire, Frederiksberg, à jeun.
20	66		⁹ 21 7 ¹ 4 du matin	5.25	—	—	5.18	90 L. P.	—	5.50	—	—	5.24	—	—	Boulangier, Copenh. (Her- nia inguin.) à jeun.
21	69		¹⁵ 9 21 8 du matin	5.50	104	0.95	5.25	101	0.96	—	—	—	5.58	103	—	Anc. Menuisier, Frederiks- berg, à jeun.
22	70		¹⁵ 9 21 8 du matin	5.25	101	0.96	5.35	101	0.91	—	—	—	5.58	101	—	Anc. Ferblantier Frederiks- berg, à jeun.
23	72		¹⁵ 9 21 8 ¹ 4 du matin	5.06	96	0.95	5.34	95	0.86	—	—	—	5.50	96	—	Anc. Peintre, Frederiks- berg, à jeun.
24	75		⁹ 21 8 ¹ 4 du matin	5.00	104	1.04	5.04	105	1.05	—	—	—	5.00	105	—	Anc. journaliste, Frederiks- berg, à jeun.
25	87		¹² 9 21 8 du matin	5.50	106	1.00	5.24	107	1.03	—	—	—	5.26	107	—	Anc. Chauffeur, Frederiks- berg, à jeun.

IV. Hommes adultes.

Sujets examinés	No.	Age	Date heure	Vena med. cubiti sin.			Digit. manus sin.			Digit. II pedis sin.			Moyenne			R e m a r q u e
				Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	I	
26	20		18 3 21 7 1/2 du matin	4,87	93	0,96	4,58	93	1,01	4,85	90	0,93	4,76	92		Érudant, Copenh. à jeun.
27	20		20 3 21 7 1/2 du matin	5,24	101	0,96	5,28	101	0,95	5,30	104	0,98	5,27	102		Érudant, Copenh. à jeun.
28	20		10 3 21 7 3/4 du matin	5,07	96	0,85	5,45	98	0,95	5,52	99	0,93	5,58	98		Érudant, Copenh. à jeun.
29	21		21 3 21 7 1/2 du matin	5,89	104	0,88	5,86	102	0,87	5,95	104	0,87	5,90	103		Magasinier, Copenh. (Her- nia inguin.) à jeun.
30	23		10 3 21 7 1/2 du matin	5,25	101	0,97	5,41	98	0,96	5,42	96	0,94	5,46	98		Érudant, Copenh. à jeun.
31	25		23 4 21 7 1/2 du matin	5,44	105	0,97	5,44	105	0,96	5,54	105	0,95	5,55	105		Teneur de livres, Copenh. à jeun.
32	28		28 6 21 7 1/2 du matin	5,54	96	0,87	5,57	96	0,86	5,59	99	0,88	5,56	97		Médecin, Copenh. à jeun.
33	29		12 4 21 7 1/2 du matin	5,54	102	0,96	5,64	99	0,98	5,57	102	0,95	5,54	104		Médecin, Copenh. à jeun.
34	29		27 4 21 7 1/2 du matin	5,44	95	0,93	5,65	92	0,91	5,45	94	0,91	5,40	94		Médecin, Copenh. à jeun.
35	30		7 3 21 7 1/2 du matin	4,99	93	0,93	5,12	94	0,92	4,97	93	0,94	5,02	95		Médecin, Frederiksberg à jeun.

87 ans), nous obtenons 5 millions 330,000 globules rouges par mill. cube (hémoglobine 100 ‰).

Le *chiffre le plus élevé* fut de 5.900.000; il fut constaté chez un commis de magasin de 21 ans (N:o 13) domicilié à Copenhague.

Son aspect était sain et normal, sans qu'il fut particulièrement rouge.

Le *chiffre le plus bas* qui ait été observé fut de 4.370.000; il fut rencontré chez un homme assez âgé, ancien libraire à Frederiksberg (N:o 19). Cet homme se trouvait tout à fait bien au moment de l'examen, il est vif et actif et n'avait pas un teint particulièrement pâle.

L'influence de *l'âge* est examinée de la meilleure façon en disposant les sujets par groupes de périodes de 10 ans. Nous donnons ici les chiffres moyens:

A g e	Nombre	Glob. Rouges (Moyenne)	Hémoglobine (moyenne)
Entre 15 et 20 ans	6	5,560,000	101 ‰
" 20 » 30	16	5,320,000	99 ‰
" 30 » 40	2	5,370,000	99 ‰
" 40 » 50	2	5,470,000	pas de détermination
" 50 » 60 »	2	5,430,000	
" 60 » 70 »	3	5,000,000	94 ‰
" 70 » 80	3	5,230,000	101 ‰
" 80 » 90 »	1	5,260,000	107 ‰

On constate ici que les différences entre les divers groupes sont très minimes.

C'est le groupe des sujets les plus jeunes qui est le plus élevé (15–20 ans); on ne peut ensuite pas trouver d'influence quelconque exercée par l'âge pour les groupes suivants, jusqu'à 60 ans. Au delà de 60 ans, les chiffres moyens sont un peu inférieurs.

Si l'on compare tous les hommes *au dessous de 60 ans* avec tous ceux *au dessus de 60 ans* on obtient:

Au dessous de 60 ans: Moyenne 5.400.000 Glob. rouges, 100 ‰
d'hémoglobine

au dessus de 60 ans: Moyenne 5.170.000 Glob. rouges, 99 ‰
d'hémoglobine.

Le nombre moyen trouvé par moi 5.330.000 par mill. cube, correspond donc d'une façon extraordinairement parfaite au chiffre moyen commun que Bic et Moller mentionnent pour une série considérable d'auteurs.

b) Femmes adultes.

Chez les femmes adultes que j'ai examinées (Schémas V, VI, VII) qui, comme les hommes, sont divisées en deux groupes¹ d'après les territoires vasculaires dans lesquels le sang a été prélevé et ensuite d'après l'âge, on obtient les résultats suivants:

Comme *chiffre moyen* pour toutes les femmes examinées (17 à 90 ans), nous avons trouvé: 4,850,000 de globules rouges par mill. cube (hémoglobine 90 %).

La *chiffre de globules le plus élevé* (5,390,000) fut atteint par une femme de 48 ans, mariée avec un mécanicien et habitant Copenhague (N:o 56). Pendant l'examen, elle se portait parfaitement bien; son aspect était celui de la bonne santé avec la peau du visage un peu colorée. Peu auparavant elle était entrée dans le service de Chirurgie pour se faire opérer d'une hernie crurale peu volumineuse non compliquée.

Le *chiffre le plus bas* (1,300,000) se rencontrait chez une vieille demoiselle de 71 ans (N:o 59) que était en bonne santé et active et avait toujours joui d'une excellente santé. Elle avait seulement en quelques indispositions auxquelles ne peuvent échapper les sujets d'un âge aussi avancé: bronchite légère et déformation peu marquée des phalanges. A ces réserves près, elle est mentionnée comme sujet normal (car on pourrait penser à la possibilité d'une influence anémianta exercée par les affections rhumatismales). Cependant la quantité d'hémoglobine était de 80 %.

Le chiffre le plus bas qui vient ensuite (4, 410,000) fut rencontré chez une veuve de 80 ans (N:o 50).

Nous donnons ci-dessous les chiffres moyens pour *les divers âges*:

A g e	Nombre	Glob. rouges Moyenne	Hémoglobine % (Moyenne)
Entre 15 et 20 ans	1	4,830,000	89 %
» 20 » 30 »	7	4,800,000	88 %
» 30 » 40 »	5	4,820,000	88 %
» 40 » 50 »	4	4,940,000	95 %
» 50 » 60 »	2	5,010,000	99 % (une détermination)
» 60 » 70 »	0	—	—
» 70 » 80 »	2	4,830,000	85 %
» 80 » 90 »	3	4,730,000	93 %

¹ Les femmes examinées au cours de la grossesse et de l'allaitement, ne sont pas comprises dans ces groupes: mais nous les mentionnons plus loin. La menstruation est également étudiée à part.

V. Femmes adultes.

Sujets examinés	No.	Age	Pate heure	Vena med. cubiti sin.			Lobul. auris sin.			Abdomen			Moyenne			R e m a r q u e
				Erythr. mill.	Hgh. %	I	Erythr. mill.	Hgh. %	I	Erythr. mill.	Hgh. %	I	Erythr. mill.	Hgh. %	I	
36	17	25	21	1.75	90	0.95	1.95	88	0.89	—	—	—	4.85	89	—	Commise d. magas. 6 jours après la cess. d. la menstr.
37	20	26	21	1.72	—	—	1.91	90	—	—	—	—	4.86	—	—	Domestique d. ville de province (strabismus) 14 jours apr. la menstr.
38	25	27	21	5.00	93	0.93	5.01	90	0.90	5.09	91	0.89	5.05	91	—	Mar. avec maître machi- niste, Copenh. 8 j. apr. la menstr.
39	26	21	21	1.69	82	0.87	1.76	90	0.95	1.74	90	0.94	1.75	87	—	Garde-malade, Copenh. 3 sem. apr. la menstr.
40	28	26	21	5.01	90	0.90	1.95	86	0.87	1.90	91	0.98	4.95	89	—	Garde-malade Copenh. 14 j. apr. la menstr
41	30	31	21	1.75	82	0.86	1.85	80	0.82	1.62	82	0.89	1.75	81	—	Mar. avec rédacteur. Co- penh. 3 j. apr. la menstr.
42	30	29	21	5.00	91	0.91	5.05	93	0.92	1.88	94	0.96	4.98	94	—	Mar. avec médecin, Copenh. 14 j. apr. la menstr.
43	31	31	21	1.78	—	—	5.15	95	—	5.06	—	—	5.00	—	—	Mar. avec fermier, Jutland (Hernia; prolaps uteri) 5 j. apr. la menstr.
44	39	26	21	1.97	—	—	1.81	95	—	1.87	—	—	1.88	—	—	Mar. avec concubine, Co- penh. (Hernia umbilic) Pend. la menstr. (2 jour)
45	41	21	21	4.60	—	—	1.55	95	—	1.54	—	—	1.49	—	—	Mar. avec forblantier, Co- penh. (Hernia crur.) 14 j. après la menstr.

VI. Femmes adultes.

Sujets examinés	No.	Age	Date heure	Vena med. cubiti sin.			Lobul. auris sin.			Abdomen			Moyenne			R e m a r q u e
				Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	I	
46	43		13 ^h 21 ^m 7 ¹ / ₂ du matin	4.94	96	0.97	5.65	96	0.95	5.98	98	0.96	5.92	97		Mar. avec veilleur, Copenh. 5 j. apr. la menst.
47	55		28 ^h 21 ^m 7 ¹ / ₂ du matin	4.62	—	—	4.84	85	—	5.52	—	—	4.92	—		Anc. ménagère, Copenh. (Catrakö).
48	78		10 ^h 21 ^m 8 ¹ / ₄ du matin	5.57	89	0.83	5.54	86	0.80	—	—	—	5.56	88		Veuve de raccommodeur de faïence, Frederiks- berg.
49	80		8 ^h / ₉ 21 ^m 8 du matin	4.97	94	0.95	5.55	96	0.90	—	—	—	5.46	95		Veuve de menuisier, Fre- deriksberg.
50	80		12 ^h 21 ^m 8 ¹ / ₄ du matin	4.55	89	1.02	4.49	90	1.00	—	—	—	4.44	90		Veuve de journalier, Fre- deriksberg.
51	90		8 ^h 21 ^m 8 ¹ / ₄ du matin	4.45	91	1.02	4.84	98	1.02	—	—	—	4.65	95		Veuve de agriculteur, Fre- deriksberg. Tous: à jeun.

VII. Femmes adultes.

Sujets examinés	Date	Vena med. cubiti sin.		Digitus III man. sin.		Digitus II pedis sin.		Moyenne		R e m a r q u e	
		Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %		
52	21	15 21 8 du matin	4.59	88	4.46	0.99	4.45	90	4.45	88	Étudiante, Copenh. 11 j. apr. la menstr.
53	22	17 3 21 7 1/2 du matin	4.55	88	4.84	0.93	4.68	91	4.75	90	Étudiante, Copenh. 10 jours apr. la menstr.
54	23	15 3 21 7 1/2 du matin	4.85	83	4.89	0.85	4.80	83	4.85	83	Garde-malade, Copenh.
55	35	21 3 21 7 du matin	4.50	90	4.44	1.02	4.65	90	4.52	90	Garde-malade, Copenh. 14 j. après la menstr.
56	48	7 3 21 7 1/2 du matin	5.55	96	5.56	0.88	5.48	96	5.59	95	Mar. avec, mécanicien. Co- penh. (Hernia crural.) 2 j. apr. la menstr.
57	49	17 3 21 8 du matin	4.85	93	4.87	0.96	4.86	96	4.86	91	Domest. de laboratoire, Copenh.
58	58	26 5 21 8 1/2 du matin	5.44	99	5.68	0.97	—	—	5.44	99	Mar. avec, fabricant, Co- penhague.
59	71	11 3 21 7 1/4 du matin	4.28	82	4.24	0.96	4.59	80	4.50	81	March. d. nonvantes, Fre- deriksberg. (Bronchitis chr. l. g.).
Tous: à jeun.											

Tous: à jeun.

On ne peut pas constater que le nombre des globules rouges soit influencé par l'âge d'une façon marquée. Si maintenant, on divise les sujets en groupes *au dessous et au dessus de 60 ans*, on trouve des chiffres inférieurs pour ce second groupe:

Au dessous de 60 ans: Moyenne 4,860,000 Gl. R. 90 % Hémoglob.

Au dessus de 60 ans: Moyenne 4,770,000 Gl. R. 90 % Hémoglob.

Les chiffres les plus élevés se trouvent entre 40 et 60 ans; en d'autres termes aux environs de la ménopause et, peut-être, ce chiffre plus élevé peut-il indiquer la cessation d'influences anémiantes (menstruation?).

Comme pour les sujets du sexe masculin, le chiffre moyen que j'ai trouvé pour les femmes (4,850,000) correspond très bien au chiffre moyen commun de Bie et Moller pour les femmes (4,800,000).

c) Nouveau-nés.

J'ai examiné 9 nouveau-nés dont 5 garçons et 4 filles, tous à terme et bien développés, nés à la Maternité de mères saines. Le poids et la taille à la naissance sont indiqués dans le schéma correspondant (VIII).

Les prélèvements de sang furent tous faits l'après-midi, en règle générale 1 heure ¹/₂ au moins après la dernière tétée. L'enfant le plus jeune (1 heure) n'avait pas encore été alimenté et les trois autres enfants qui furent examinés dans les premières 24 heures, n'avaient pour ainsi dire pris aucune nourriture.

Si on considère les résultats des numérations; on constate que le groupe dans son ensemble a *un chiffre moyen beaucoup plus grand que n'importe quelle autre période de la vie, à savoir 5,680,000 par mill. cube* (hémoglobine 127 % pour 6 nouveau-nés).

Le chiffre le plus élevé: 6,590,000, fut constaté chez une fillette de 1 heure (N:o 60). Pendant le prélèvement du sang, elle était froide et très cyanosée et présentait ainsi des signes indiquant que la circulation du sang était encore défectueuse (sa teneur en hémoglobine était de 140 %).

Le chiffre le plus bas: 4,470,000, fut constaté chez une fillette de 4 jours (N:o 65); c'est, du reste, le seul chiffre au dessous de 5 millions; chez les 8 autres, les chiffres sont à plus de 1 million au dessus.

Si l'on compare les chiffres pour les deux *sexes*, on trouve le nombre le plus fort d'érythrocytes chez les garçons, à savoir 5,990,000 comme valeur moyenne, contre 5,400,000 chez les filles.

VIII. Nouveaux-nés.

Sujets examinés		Date	Talus dext.		Lobul. auris dext.		Moyenne		R e m a r q u e
No.	Sexe	Age	Erythr. Mill.	Hgb. %	Erythr. Mill.	Hgb. %	Erythr. Mill.	Hgb. %	
60	♀	1 heure	6,60	136	1,03	6,57	144	1,09	Fille de IV-para. Poids à la naissance: 3100 g. Taille „ 51 cm.
61	♀	11 heures	5,45	135	1,23	—	—	—	Poids à la naissance: 3600 g. Taille „ 51 cm.
62	♂	15 heures	5,88	124	1,05	5,82	124	1,07	Poids à la naissance: 4250 g.
63	♂	16 heures	—	133	—	5,78	127	1,09	Poids à la naissance: 4050 g. Taille „ 53 cm.
64	♂	4 jours	5,80	—	—	6,24	—	—	Fils de I-para. Poids à la naissance: 4200 g. Taille „ 55 cm.
65	♀	4 jours	4,56	—	—	4,59	—	—	Fille de III-para. Poids à la naissance: 3650 g. Taille „ 52 cm.
66	♂	9 jours	6,24	121	0,98	6,09	124	1,02	Fils de I-para (20 ans). Poids à la naissance: 4550 g. „ après 1 semaine: 4400 g. Taille „ 1 53 cm.
67	♂	10 jours	5,64	124	1,11	5,87	124	1,06	Fils de I-para (27 ans). Poids à la naissance: 3350 g. „ après 1 semaine: 3250 g.
68	♀	13 jours	5,25	116	1,14	4,90	115	1,17	Fille de I-para (18 ans). Poids à la naissance: 3250 g. Taille „ 50 cm.

La solution d'hématine est trop colorée pour être déterminée par l'appareil.

Je ne puis naturellement tirer d'un aussi petit nombre de cas, des conclusions ayant une portée générale.

Je n'ai pu constater les variations considérables que plusieurs auteurs décrivent pendant les premiers jours de la vie, car je n'ai examiné chaque enfant qu'une seule fois. Il ne ressort de mes chiffres aucune différence nette déterminée par l'âge.

Dans l'ensemble, la quantité d'hémoglobine était plus considérablement augmenté que le nombre des globules.

Le «*pouvoir colorant*» ou la «*valeur globulaire*» d'Hayem était ainsi *élevé*, jusqu'à 1.27. Chez le N:o 61, un garçon de 1 jour avec 6 millions 020,000 globules rouges, la solution d'hémoglobine dans l'acide chlorhydrique décinormal était tellement colorée qu'il était impossible de faire la lecture avec l'appareil de Autenrieth-Königsberger, qui, cependant, permet des lectures jusqu'à 145 % environ. Il faut remarquer que l'enfant ne paraissait pas être icterique. Je puis confirmer une autre constatation de Hayem et de Engelsén, à savoir que les dimensions des globules étaient plus inégales que chez les adultes. Chez le garçon que nous venons de mentionner (N:o 61), les globules, autant qu'on en pouvait juger, étaient très volumineux.

Je puis donc ainsi confirmer *le nombre très grand de globules rouges, chez les nouveau-nés*, conformément à l'opinion générale.

d) *Nourrissons.*

Chez ces enfants (¹ 2 mois à 1 an), j'ai fait des numérations de globules et des déterminations de l'hémoglobine sur 14 d'entre eux, dont 8 garçons et 6 filles.

A une seule exception près, ces enfants étaient hospitalisés dans un Asile de Copenhague (en règle générale, ils y avaient été admis peu de temps après leur naissance).

Dans ces conditions, il est évident qu'un certain nombre de ces enfants a été nourri artificiellement; mais cependant quelques uns ont été nourris au sein.

Les prises de sang furent faites habituellement dans la matinée vers 9 heures, au moins toujours 3 heures ¹ 2 à 4 heures après le repas.

Le sang du talon fut prélevé au moyen d'un rasoir (car ici on avait besoin d'une quantité plus importante de sang pour d'autres motifs). A l'oreille, le prélèvement fut fait avec la lancette ordinaire.

IX. Nourrissons (garçons).

Sujets examinés		Date heure	Talus dext.		Labul. auris dext.		Moyenne		R e m a r q u e
No.	Age		Erythr. Mill.	Hgb. %	1	Erythr. Mill.	Hgb. %	1	
69	16 jours	¹⁰ 9 21 5 de l'a-m.	4.36	102	1.12	5.06	105	1.04	1001 Fils de l'opéra (21 ans). Poids à la naissance: 3350 g. Taille » » 52 cm.
70	1 1/2 mois	¹¹ 7 21 9 du matin	5.20	99	0.95	5.22	96	0.92	98 A l'asile depuis ²¹ 1 21; nourri au sein. Poids: 4720 g. 4 h. après le repas.
71	3 mois	⁵ 7 21 9 du matin	4.27	79	0.93		79	—	79 A l'asile depuis ²⁶ 1 21; nourri au biberon. 4 h. après le repas.
72	1 1/2 mois	⁸ 7 21 8 3/4 du matin	5.48	86	0.82	5.25	86	0.82	86 A l'asile depuis ¹ 1 21; nourri au sein. Poids: 7110 g. 4 h. après le repas.
73	4 3/4 mois	¹¹ 7 21 8 3/4 du matin	5.56	86	0.80	5.54	86	0.78	86 A l'asile depuis ²⁹ 1 21; nourri au sein. Poids 7230 g. 4 h. après le repas.
74	7 mois	⁵ 7 21 8 3/4 du matin	4.74	80	0.81	5.08	80	0.79	80 A l'asile depuis ⁴ 1 21; nourri au sein. 4 h. après le repas.
»	Après 3 semaines	²⁶ 7 21 8 3/4 du matin	5.06	84	0.84	5.10	86	0.81	83 4 h. après le repas.
75	8 mois	¹ 7 21 8 3/4 du matin	5.76	79	0.69	5.64	82	0.73	81 A l'asile depuis ¹¹ 11 20; nourri au biberon Poids 7680 g. 4 h. après le repas.
»	Après 3 semaines	²⁵ 7 21 9 du matin	5.62	83	0.71	5.85	83	0.72	83 A jeun.
76	8 mois	¹ 7 21 9 3/4 du matin	4.67	80	0.86	5.05	77	0.76	79 A l'asile depuis ²⁷ 10 20; nourri au biberon. 4 h. après le repas.
»	Après 3 semaines	²⁵ 7 21 9 1/4 du matin	4.71	77	0.82	4.96	77	0.78	77 A jeun.

X. Nourrissons (filles).

Sujets examinés		Date heure	Talus dext.			Lobul. auris dext.			Moyenne			R e m a r q u e
No.	Age		Erythr. Mill.	Hgb. %	I	Erythr. Mill.	Hgb. %	I	Erythr. Mill.	Hgb. %	I	
77	19 jours	⁹ / ₇ 21 9 du matin	6.08	135	1.11	5.78	136	1.17	5.93			136 A l'asile depuis ²⁹ / ₆ 21; nourrie au sein. Poids: 4530 g. 4 h. après le repas.
78	Après 13 jours	²² / ₇ 21 ⁸ / ₃ / ₄ du matin	5.24	117	1.12	5.56	116	1.08	5.29			117 4 h. après le repas.
78	3 semaines	¹⁹ / ₇ 21 ⁸ / ₃ / ₄ du matin	5.55	109	1.02	5.50	114	1.07	5.52			112 A l'asile depuis ² / ₇ 21; nourrie au sein. Poids: 3660 g. 4 h. après le repas.
79	3 mois	²⁵ / ₇ 21 9 du matin	4.52	88	0.97	—	—	—	4.52			88 A l'asile depuis ¹ / ₆ 21; nourrie au sein. 1 h. après le repas.
80	Après 19 jours	²¹ / ₇ 21 9 du matin	4.55	83	0.87	5.43	88	0.86	4.94			86 4 h. après le repas.
80	4 ¹ / ₂ mois	²⁷ / ₇ 21 ⁸ / ₃ / ₄ du matin	4.56	85	0.93	4.54	88	0.96	4.55			87 A l'asile depuis ¹ / ₆ 21; nourrie au biberon. 4 h. après le repas.
80	Après 19 jours	²¹ / ₇ 21 ⁸ / ₃ / ₄ du matin	4.88	89	0.91	—	—	—	4.88			89 4 h. après le repas.
81	5 ¹ / ₂ mois	⁸ / ₇ 21 9 du matin	5.29	86	0.81	5.50	85	0.80	5.50			86 A l'asile depuis ¹ / ₆ 21; nourrie au biberon. Poids: 6310 g. 4 h. après le repas.
81	Après 18 jours	²⁶ / ₇ 21 9 du matin	5.04	88	0.88	—	—	—	5.04			88 1 h. après le repas.
82	7 mois	⁶ / ₇ 21 9 du matin	5.54	92	0.75	5.55	83	0.75	5.44			83 A l'asile depuis ²¹ / ₁₂ 20; nourrie au biberon. Poids: 6890 g. 4 h. après le repas.

Si l'on résume les résultats de tous les examens (schémas IX et X), on obtient comme *nombre moyen des globules rouges*: 5,110,000 par mill. cube (hémoglobine 92 %).

Le chiffre le plus élevé de tous se rencontrait chez une fillette de 19 jours (N:o 77) avec 5,930,000 globules et 136 % d'hémoglobine chiffre qui correspond à celui des nouveau-nés (noter aussi l'index élevé: 1,17 et 1,11).

Le chiffre le plus bas est celui du N:o 71, chez un garçon de 3 mois (nourri au biberon). Il avait 4,270,000 globules rouges (hémoglobine 79 %).

Les *garçons* avaient en moyenne: 5,050,000 (hémoglobine 87 %); les *filles*: 5,170,000 (hémoglobine 99 %). D'après les chiffres de globules trouvés par moi, on ne peut démontrer de différence certaine dépendant du *sexe* ou de *l'âge* de l'enfant.

Si on déduit la fillette citée plus haut avec 136 % d'hémoglobine, la moyenne des filles devient 91 %.

Au point de vue de *l'alimentation*, il n'y a aucune différence dans le nombre des globules. 6 *enfants nourris au sein* avaient en moyenne 5,100,000, tandis que 6 *enfants nourris au biberon* avaient 5,020,000. Pourtant, la quantité d'hémoglobine était plus basse, de 10 % environ, chez les enfants nourris au biberon que chez ceux nourris au sein (respectivement: 82 % et 91 % en moyenne).

7 des enfants furent examinés de nouveau, à peu près trois semaines plus tard. Chez l'un d'eux, le N:o 77, âgé de 19 jours, on constata au bout de 3 semaines une diminution considérable du nombre des globules (640,000) et de la quantité d'hémoglobine (19 %), ce qui met en lumière la transition depuis le «type de nouveau-né». Chez les 6 autres, on ne trouva essentiellement que des variations minimales dans le cours de ces 3 semaines et aucune qui dépassât les limites d'erreur de la méthode.

Donc, *le nombre moyen des érythrocytes que j'ai trouvé pour les nourrissons est situé entre le nombre moyen des hommes adultes et celui des femmes.*

c) Enfants de 1 à 14 ans.

Les schémas XI, XII et XIII montrent les résultats de mes recherches sur des garçons et des filles de 1 à 14 ans, 26 en tout (15 garçons et 11 filles).

La plupart ont été examinés le matin à jeûn, mais quelques uns

XI. Enfants (1 à 14 ans) (garçons).

Sujets examinés		Date heure	Vena med. cubiti			Lobulus au 1 ^{er}			Abdomen			Moyenne			Remarque
No.	Age		Erythr. Mill.	Hgb. %	I	Erythr. Mill.	Hgb. %	I	Erythr. Mill.	Hgb. %	I	Erythr. Mill.	Hgb. %	I	
83	1 an	¹² / ₇ 21 ⁸ / ₃ du matin	—	—	—	5.12	83	0.81	15.28	84	0.79	5.20	84	—	A l'asile dep. ⁷ / ₈ 21; nourri au biberon à jeun.
84	1 ¹ / ₂ an	²⁷ / ₇ 21 ⁸ / ₁ du matin	—	—	—	4.86	75	0.77	14.86	79	0.82	4.86	77	—	A l'asile dep. ²⁰ / ₈ 20; nourri au biberon à jeun.
85	1 ³ / ₄ an	²⁰ / ₂ 21 ⁷ / ₁ du matin	—	—	—	5.19	94	0.90	25.45	99	0.91	5.52	96	—	Fils de tailleur de ville de province (Hermiaing) à jeun.
86	2 ans	²² / ₁ 21 ⁸ / ₁ du matin	—	—	—	5.51	77	0.72	25.49	77	0.71	5.40	77	—	Fils de médecin (Germiaing) à jeun.
87	Le même	²⁹ / ₈ 21 ⁸ / ₁ du matin	—	—	—	5.52	82	0.75	—	—	—	1 Det.	1 Det.	—	A jeun.
	4 ans	²⁶ / ₄ 21 8 du matin	4.88	94	0.94	—	—	—	3 4.66	—	—	4.77	1 Det.	82	Fils de facteur (Copenh.) à jeun.
88	4 ans	²² / ₂ 21 6 de l'a-p.	4.88	90	—	—	—	—	4.64	—	—	4.76	—	—	Fils d'inspecteur, Copenh. 4 h. après le repas.
89	1 an	²² / ₂ 21 ⁵ / ₃ de l'a-p.	5.00	—	—	5.46	90	—	—	—	—	5.25	—	—	Frère de n ^o 88, 4 h. après le repas.
90	5 ans	¹⁵ / ₂ 21 ² / ₁ de l'a-p.	4.89	100	—	4.36	—	—	4.92	—	—	4.79	—	—	Fils d'employé de bureau, Copenh. 4 h. après le repas.
91	6 ans	¹⁵ / ₂ 21 ² / ₁ de l'a-p.	4.75	100	—	5.08	—	—	—	—	—	4.91	—	—	Frère de n ^o 90, 4 h. après le repas.

¹ Talus dext. — ² Nates. — ³ Digitus III manus sin.

XII. Enfants (1 à 14 ans) (garçons).

Sujets examinés	Date heure	Vena med. cubiti		Lobulus auris		Abdomen		Moyenne		Remarque
		Erythr. Mill.	Hgb. %	Erythr. Mill.	Hgb. %	Erythr. Mill.	Hgb. %	Erythr. Mill.	Hgb. %	
92	6 ans 7 ¹² 21 du matin	5.11	—	4.74	95 L. P.	—	—	5.10	—	Fils d'agriculteur (strabismus); à jeun.
93	6 ans 7 ¹² 21 du matin	4.90	83	4.95	82	0.83	83	4.86	83	Fils de commerçant de ville de province (strabismus); à jeun.
94	8 ans 7 ¹² 21 du matin	4.67	86	—	—	—	86	4.69	86	Fils de journalier de ville de province (strabismus); à jeun.
95	9 ans 1 ² 21 de l'a-p.	4.72	—	4.84	85 L. P.	—	—	4.65	—	Fils de journalier de la campagne (strabismus); à jeun.
96	9 ans 7 ¹² 21 du matin	4.84	93	—	—	2 4.74	90	4.76	92	Fils de facteur Copenh. à jeun.
97	11 ans 7 ¹² 21 du matin	5.08	90	5.07	90	0.90	94	5.06	94	Fils de fondeur de go-vernem. Copenh. à jeun.

¹ Notes. ² Digit III man. sup.

XIII. Enfants (1 à 14 ans) (filles).

Sujets examinés		Date heure	Vena med. cubiti			Lobulus auris			Abdomen			Moyenne			Remarque
			Erythr. Mill.	Hgb. %	I	Erythr. Mill.	Hgb. %	I	Erythr. Mill.	Hgb. %	I	Erythr. Mill.	Hgb. %	I	
98	1 ¹ / ₄ an	25, 7 21 9 du matin	—	—	—	4.79	77	0.80	4.54	75	0.82	4.67	76	0.82	A l'asile depuis 26 ^a 3 20; nourrie au sein à jeun.
99	1 ¹ / ₄ an	27, 7 21 9 du matin	—	—	—	—	—	—	4.58	83	0.91	4.58	83	0.91	A l'asile depuis 4 ^a 3 20; nourrie au biberon à jeun.
100	1 ¹ / ₄ an	27, 7 21 8 ³ / ₄ du matin	—	—	—	5.24	83	0.79	4.58	82	0.78	5.26	83	0.78	A l'asile depuis 26 ^a 20; nourrie au biberon à jeun.
101	1 ¹ / ₂ an	28, 7 21 8 ³ / ₄ du matin	—	—	—	5.55	91	0.83	4.65	96	0.85	5.59	91	0.85	A l'asile depuis 2 ^a 21; nourrie au biberon à jeun.
102	2 ans	1 ¹ / ₆ 21 8 du matin	—	—	—	5.55	87	0.81	5.15	84	0.81	5.24	86	0.81	Fille de journalier de ville de province; (strabismus); à jeun.
103	7 ans	1 ⁹ / ₂ 21 2 ¹ / ₂ de l'a m.	4.76	—	—	4.82	95 L. P.	—	—	—	—	4.79	—	—	Fille d'assist. de comp- toir, Copenh. 3 ^a 1 ^a h après le repas.
104	8 ans	25, 3 21 7 ¹ / ₂ du matin	4.65	75	0.81	4.55	79	0.86	4.57	80	0.87	4.59	78	0.87	De la campagne (stra- bismus); à jeun.
105	8 ans	1 ¹ / ₂ 21 7 ¹ / ₄ du matin	5.50	—	—	5.07	85 L. P.	—	—	—	—	5.19	—	—	Fille d'agriculteur (stra- bismus); à jeun.
106	9 ans	21, 1 21 7 ¹ / ₂ du matin	—	—	—	5.05	95 L. P.	—	4.55	—	—	5.19	—	—	Fille de forblanter Co- penh. (torticolismus culi); à jeun.
107	12 ans	2 ^a 21 7 du matin	4.76	—	—	—	—	—	4.81	87	0.91	4.79	87	0.91	De ville de province (strabismus); à jeun.
108	14 ans	25, 8 21 8 du matin	4.75	91	0.96	4.75	86	0.93	—	—	—	4.75	90	—	Domestique de Copenh. le 1 ^{er} jour après le menstr. à jeun.

1 Talus dext. — 2 Nates.

plus tard dans la journée, mais au moins 3 heures ¹/₂ à 4 heures après le repas.

Si l'on prend *le nombre moyen* pour les 26, nous obtenons 4,960,000 globules rouges (hémoglobine 85 %).

Le chiffre le plus élevé fut de 5,590,000 chez le N:o 101, une fillette de 18 mois.

Le chiffre le plus bas, 4,580,000 fut observé chez le N:o 99, une fillette à peu près du même âge.

Les *garçons* avaient en moyenne 4,950,000 globules rouges (87 % d'hémoglobine); les *filles* 4,970,000 (85 % d'hémoglobine), ce qui représente des chiffres tout à fait concordants.

Si l'on essaie de rechercher l'influence du *sexe* et des *différentes âges*, il résulte que les garçons paraissent avoir le nombre le plus bas de globules aux environs de 4 à 9 ans, alors qu'un garçon à l'âge de la puberté présentait un chiffre se rapprochant de celui de l'homme adulte.

Dans les premières années, les filles ne présentent pas de proportions constantes, mais elles semblent descendre à un niveau inférieur vers l'âge de la puberté.

Donc, d'après mes recherches, *les nombres moyens sont très voisins (légèrement supérieurs) du nombre moyen des femmes adultes.*

Résumé.

En nous fondant sur la littérature, nous donnons tout d'abord une vue d'ensemble des *recherches antérieures* portant sur le nombre des globules rouges chez les sujets normaux.

J'avais pour but de déterminer par mes recherches:

le nombre moyen, *le nombre maximum* et *le nombre minimum* des globules rouges, chez les individus en bonne santé.

J'ai examiné *69 adultes* de tous les âges et *49 enfants*.

Pour les numérations, j'ai employé la *chambre à numérations de Bürker-Türk* et les *pipettes et mélangeurs de Ellermann-Erlandsen*.

J'ai attaché une grande importance au fait de donner une grande extension aux examens isolés: les deux cellules de l'appareil étaient remplies avec le mélange sanguin et j'ai compté en tout 512 «petits» carrés.

Cela correspond en moyenne à 3,000 globules rouges bien comptés.

Dans un examen avec des *échantillons de sang de 3 territoires vasculaires*, j'ai donc dénombré en tout 9,000 globules environ.

J'ai fait en tout 586 numérations.

L'erreur moyenne a été d'environ 2 ‰.

J'ai fait 505 *déterminations de l'hémoglobine* avec le colorimètre, d'Autenrieth-Königsberger.

Chez les *sujets adultes du sexe masculin*, j'ai trouvé comme *nombre moyen* pour les globules rouges: 5,330,000 par mill. cube; *maximum* 5,900,000 et *minimum* 4,370,000.

Chez les *femmes adultes*: *nombre moyen* 4,850,000 par mill. cube. *Maximum* 5,390,000, *minimum* 4,300,000.

Les sujets d'un âge avancé présentaient des *nombre moyens un peu inférieurs* à ceux des sujets plus jeunes.

Parmi les *enfants*:

Les *nouveau-nés* avaient le *nombre moyen le plus élevé*: 5,680,000.

Maximum: 6,590,000 et *minimum*: 4,470,000.

Nourrissons: *moyenne*: 5,110,000.

Maximum: 5,930,000; *minimum*: 4,270,000.

Enfants entre 1 et 14 ans: *Moyenne* 4,960,000.

Maximum: 5,590,000. *Minimum*: 4,580,000.

Chez les enfants, on ne constatait pas que le *sexe* eut une influence appréciable.

Untersuchungen über leichte Glykosurien.

Von

J. E. HOLST.

Kopenhagen.

Im Lauf der letzten Jahrzehnten sind unter der Bezeichnung Diabetes renalis, Diabetes innocens und zyklische Glykosurie eine Reihe von Glykosurien beschrieben worden, die sich vom echten Diabetes mellitus durch einen benigneren Verlauf unterscheiden.

Aus Dänemark sind Fälle von GRAM, BEGRUP, RYDGAARD, LAURITZEN, JARLOV & KRAUNSOE, AAGE TH. B. JACOBSEN, FABER & NORGAARD und HAGEDORN mitgeteilt.

In einer früheren Arbeit, »Studien über die alimentäre Glykosurie«, in der »Ugeskrift for Læger« No. 7. 1922, habe ich nachgewiesen, dass solche nicht-diabetischen Glykosurien weit häufiger als gewöhnlich angenommen vorkommen, namentlich nach zuckerreichen Mahlzeiten als sogenannte Süßsuppenglykosurie». Infolgedessen darf die Kenntnis solcher Glykosurien nicht weiter den Spezialärzten vorbehalten bleiben, sondern man muss mit ihnen in der täglichen Praxis rechnen.

Eine derartige Kenntnis ist wegen der weitreichenden Folgen, die die Diagnose eines Diabetes mellitus für die betreffenden Personen haben kann, notwendig, nicht zum mindesten, weil die nicht-diabetischen Glykosurien in einer grossen Zahl von Fällen bei jungen Leuten vorkommen.

Man kann jedoch nicht eindringlich genug darauf hinweisen, dass, wie es wichtig ist zu wissen, dass die Glykosurie nicht gleichbedeutend mit Diabetes mellitus ist, es ebenso

wichtig ist, sich durch die Beobachtung benigner Glykosurien nicht dazu verleiten zu lassen, jede im Augenblick symptomlos verlaufende Glykosurie als eine bedeutungslose Anomalie anzusehen.

Im letzten Jahr haben wir, teils hier auf der Abteilung, teils ambulant, verschiedene leichte Glykosurien beobachtet, die ich unten mitteilen will.

Die Unterscheidung zwischen nicht-diabetischen Glykosurien und Diabetes mellitus beruht vor allem auf der Blutzuckeruntersuchung.

Während man früher annahm, dass die Blutzuckerkonzentration konstant sei, von Hunger und Nahrungsaufnahme uneinflussbar, weiss man jetzt, dass sie grossen Schwankungen unterworfen ist. Nicht nur kann man durch Verabfolgung grosser Zuckermengen bedeutende Änderungen bei ihr hervorrufen, sondern auch die täglichen Mahlzeiten geben einen deutlichen Ausschlag, wie man aus der unten folgenden Tabelle ersehen kann, die die Ergebnisse der Blutzuckerbestimmungen angibt, die jede Viertelstunden in 10³ i Stunden bei einem gesunden jungen Mann vorgenommen sind. Vgl. Tab. I.

Tabelle I. B. P. ¹⁸ 11 1921.

Zeit	Blutzucker %	Zeit	Blutzucker %
8.10	0.096	12.10	0.119
8.15—8.30 . . .	Morgenmahlzeit	12.25	0.104
8.25	0.108	12.40	0.108
8.40	0.165	12.55	0.098
8.55	0.163	12.57—1.07 . . .	Mittagsmahlzeit
9.10	0.141	1.10	0.096
9.25	0.119	1.25	0.135
9.40	0.123	1.40	0.156
9.55	0.114	1.55	0.135
10.10	0.117	2.10	0.102
10.25	0.122	2.25	0.086
10.40	0.125	2.40	0.106
10.55	0.122	2.55	0.112
11.10	0.119	3.10	0.100
11.25	0.108	3.25	0.094
11.40	0.098	3.40	0.096
11.55	0.110	3.55	0.082

Zeit	Blutzucker %	Zeit	Blutzucker %
4.10	0.086	5.40	0.116
4.25	0.090	5.55	0.122
4.40	0.082	6.10	0.122
4.50—5.05	Abendmahlzeit	6.25	0.122
4.55	0.088	6.40	0.131
5.10	0.092	6.55	0.133
5.25	0.104		

Urin — Z. Abendtemperatur 35.9.

Die 3 Mahlzeiten bestanden aus:

Morgenmahlzeit: 400 gr. Hafergrütze mit 10 gr. Zucker und 1 Glas Saftwasser, 150 gr. Brot, 25 gr. Butter, Tee mit 7 gr. Zucker.

Mittagsmahlzeit: 350 gr. Wasserreisbrei mit 1 Glas Saftwasser, 150 gr. Fisch, 200 gr. Kartoffeln, zerlassener Butter.

Abendmahlzeit: 170 gr. Brot, 30 gr. Butter, 1 Ei, Tee ohne Zucker.

Ähnliche Untersuchungen wurde früher mit gleichem Resultat vorgenommen.

Bei Verwendung der Blutzuckeruntersuchungen zu differentialdiagnostischen Zwecken muss man 3 Umstände in Betracht ziehen: 1) Die Blutzuckerwerte bei nüchternem Magen, 2) die alimentäre Schwankung und 3) die Schwelle: der Wert des Blützuckers, bei dem es zu Glykosurie kommt.

Bei meinen Untersuchungen habe ich HAGEDORNS Micromethode angewandt und in den meisten Fällen auch HAGEDORNS Technik beim Studium der Blutzuckerkurve nach Einnahme von pr kg. Körpergewicht 1 gr. Glukose in 10 gr. Wasser, da ich glaubte, dass diese Technik die geeignetste wäre, um unter Berücksichtigung des Alters, Körperbaus etc., so gleichartige Versuchsbedingungen wie möglich zu schaffen. Zur Kontrolle habe ich HAGEDORNS Material von Normalen benutzt, das in seinem Disputats mitgeteilt ist.

Durch Untersuchung bei nüchternem Magen fand HAGEDORN bei 20 Normalen Blutzuckerwerte zwischen 0.062 und 0.109.

Bei Beurteilung der alimentären Schwankung muss man teils die Höhe, teils die Dauer berücksichtigen.

Eine Durchschnittskurve berechnet für 20 normale Personen zeigt folgende Werte

Vor der Glukose- einnahme	nach $\frac{1}{4}$ Stunde	$\frac{1}{2}$ Stunde	$\frac{3}{4}$ Stunde	1 Stunde
0.087	0.114	0.147	0.150	0.134
$1\frac{1}{4}$ Stunde	$1\frac{1}{2}$ Stunde	$1\frac{3}{4}$ Stunde	2 Stunden	$2\frac{1}{4}$ Stunden
0.128	0.116	0.105	0.097	0.085

Um einen zahlenmässigen Ausdruck für die Versuchsergebnisse zu bekommen, hat HAGEDORN die Bezeichnung Assimilationszahl eingeführt. Darunter wird das Verhältnis zwischen der eingenommenen Glukosemenge und der Menge Glukose verstanden, die während des Versuchs durch die Kohlehydratdepots des Organismus über die vor der Glukoseeinnahme zirkulierende Menge hinaus zirkuliert hat. Dieser Glukose-Überschuss ist durch das von der Blutzuckerkurve umschriebene Areal bestimmt. Entnimmt man die Blutproben in gleich grossen zeitlichen Zwischenräumen, so wird die Berechnung der Assimilationszahl recht einfach. Bei Probeentnahme jede Viertelstunde erhält man so:

$$\text{Assimilat.zahl} = \frac{2 G}{15 M (2 g_1 + 2 g_2 + \dots + 2 g_n + g_n : (2n : 1) g_0)}$$

wobei G die pr. kg. Körpergewicht zugeführte Zuckermenge in gram ist.

M ist das Minutvolumen (das im Folgenden auf 5 Liter berechnet ist) ausgedr. in Liter.

g_0 ist die Blutzuckerkonzentration bei Versuchsbeginn, ausgedrückt in pro mille.

g_1 » » » nach Verlauf $\frac{1}{4}$ Stunde.

g_2 » » » » » 2 Viertelstunden u. s. w.

Wie man sieht, giebt die Assimilationszahl die Glukosemenge an, die pr. kg. Körpergewicht assimiliert wird, wenn ein Glukose-Überschuss — über die bei dem Gleichgewichtszustand zirkulierende Menge — von 1 gr. die Depots des Organismus passiert. Da die Assimilationszahlen sehr kleine Grössen sind, werden sie gewöhnlich mit 10,000 multipliziert angegeben. Die unten angeführten Assimilationszahlen sind alle so angegeben.

Für die obige Normalkurve ist die Assimilationszahl gut 45.

Bei 20 normalen Personen fand HAGEDORN Assimilationszahlen zw. 82 und 16, folgendermassen verteilt:

> als 45 in 14 Fällen

30—45 » 3 »

< als 30 » 3 »

Bei Untersuchung von 14 Personen mit Diabetes mellitus war dagegen in keinem Fall die Assimilationszahl grösser als 30, wobei die Zahlen zwischen 28 und < 6 variierten. Es muss jedoch darauf aufmerksam gemacht werden, dass zur Bestimmung der Assimilationszahlen bei Diabetikern nicht die Verabfolgung von 1 gr. Glukose pr. kg. Körpergewicht, sondern kleinere Mengen benutzt sind. Da die Zahlen unter solchen Umständen bei Normalen recht variieren, wird ein Vergleich erschwert. Man muss sich jedoch, was HAGEDORN selbst anführt, vor Augen halten, dass die Annahme nahe liegt, dass die Ursache der unregelmässigen Resultate bei Normalen bei Verabfolgung geringer Mengen in der verhältnismässig geringen Belastung liegt, wohingegen das für die Diabetiker kaum gelten kann.

Eine Assimilationszahl kleiner als 30—25 muss daher als Verdachtsmoment auf Stoffwechselstörungen diabetischer Natur angesehen werden.

In einigen Fällen habe ich die von AAGE TH. B. JACOBSEN angegebene Funktionsprüfung angewandt mit 50 gr. Franzbr. + 250 gr. Wasser oder mit 50 gr. Glukose in 250 gr. Wasser.

JACOBSEN gibt folgende Durchschnittswerte für diese Proben an:

Vor dem Franzbrot		nach $\frac{1}{2}$ Stunde		1 Stunde	$1\frac{1}{2}$ Stunde	
0.093		0.112		0.099	0.085	
Vor der Glukose	nach $\frac{1}{4}$ Stde	$\frac{1}{2}$ Stde	$\frac{3}{4}$ Stde	1 Stde	$1\frac{1}{4}$ Stde	$1\frac{1}{2}$ Stde
0.092	0.135	0.147	0.138	0.121	0.104	0.091

Was die Schwelle betrifft, so liegt die bei Normalen meist bei 0.16—0.18, doch nicht selten etwas höher.

In einigen Fällen hatte ich Gelegenheit, Patienten zu untersuchen, die früher von Oberarzt JACOBSEN untersucht waren. In einigen Fällen sind mehrere Jahre zwischen diesen Untersuchungen verstrichen. Es ist hiermit ein wichtiges Material zur Beurteilung des Verlaufs dieser Glykosurien geschaffen. In anderen Fällen sind die beiden Untersuchungen kurz hintereinander vorgenommen. In den von Oberarzt JACOBSEN

untersuchten Fällen ist die oben angegebene Technik mit Verabfolgung von 50 gr. Glukose in 250 gr. Wasser angewandt ohne Rücksicht auf das Gewicht des Patienten. Es hat sich dabei gezeigt, dass unter den auf diese 2 verschiedene Arten erreichten Resultate meist gute Übereinstimmung bestand.

Auf Grundlage der Blutzuckeruntersuchungen hat man verschiedene Glykosurietyphen aufgestellt.

Der erste Schritt zur Abtrennung gewisser Formen von Glykosurie (ausser den rein transitorischen) vom Diabetes mellitus wurde mit dem Nachweis des renalen Diabetes gemacht. Wie allmählich dessen Existenz mit ständig steigender Sicherheit erwiesen wurde, lag die Untersuchung nahe, ob nicht auch unter den alimentären, oder wie ich im Folgenden nach FABER & NØRGAARDS Vorschlag sie bezeichnen will, unter den zyklischen Glykosurien pathogenetisch verschiedene Typen nachgewiesen werden könnten. Diese Annahme ist auch bestätigt worden. Bei Funktionsprüfungen mit Einnahme von Kohlehydraten hat es sich gezeigt, dass die Glykosurie in einigen Fällen darauf beruht, dass hierbei eine abnorm grosse Steigerung des Blutzuckers vor sich geht, während die Schwelle nicht vom Normalen abweicht. Diese Formen zeigen somit Ähnlichkeit mit dem Diabetes mellitus, weshalb sie als zyklische Glykosurien diabetischen Typs bezeichnet werden.

In anderen Fällen findet sich bei den Funktionsprüfungen eine alimentäre Schwankung des Blutzuckers von normaler Grösse, aber der Zucker tritt bei niedrigeren Blutzuckerwerten als gewöhnlich in den Urin über. Diese Formen werden zyklische renale Glykosurien genannt.

Die genannten Typen können in 2 Hauptgruppen, die diabetische und die renale zusammengefasst werden. So wie diese Gruppen ursprünglich aufgestellt wurden, standen sie als scharf abgegrenzte Gegensätze sich gegenüber. Jedoch findet man nicht ganz selten Fälle, die nicht mit Sicherheit auf eine der 2 Gruppen zurückgeführt werden können, da sie charakteristische Merkmale von beiden aufweisen. Diese Formen werden als Übergangsfälle bezeichnet.

So kommt man zu der Einteilung, die von AAGE TH. B. JACOBSEN in »Jydske med. Selskab« Dezember 1921 aufgestellt ist:

- 1) Diabetes mellitus mit der Unterabteilung.
- 2) Zyklische Glykosurie diabetischen Typs.
- 3) Diabetes renalis mit der Unterabteilung.

4) Zyklische Glykosurie renalen Typs.

5) Übergangsfälle.

Ein solcher Versuch einer Klassifikation ist von grösstem Interesse, nicht nur in rein deskriptiver Beziehung, sondern namentlich mit Rücksicht auf die prognostische Würdigung der nicht-diabetischen Glykosurien, da es eine unserer wichtigsten Bestrebungen bei lang sich erstreckender Beobachtung sein muss, den klinischen Verlauf dieser Glykosurien zu erforschen, und namentlich zu untersuchen, ob in dieser Hinsicht zwischen den verschiedenen Typen ein Unterschied nachgewiesen werden kann.

Während die ersten 4 Typen allmählich in einer recht grossen Zahl von Fällen beschrieben sind, ist der 5. Typ, die Übergangsfälle, bisher nur wenig beachtet. Gerade dieser Typ hat jedoch, wie man sagen muss, das grösste Interesse, da die Art, wie wir diese Übergangsfälle auffassen, für die theoretische Betrachtung der Stellung der renalen Glykosurien zum Diabetes mellitus von entscheidender Bedeutung ist. Ich will weiter unten nach der Besprechung von 7 Beobachtungen von Übergangsfällen auf diese Verhältnisse zurückkommen.

In einigen wenigen Fällen habe ich Glykosurien rein transitorischer Natur beobachtet. Bei 2 von ihnen musste es nach der Anamnese überdies zweifelhaft sein, ob etwas anderes als eine physiologische alimentäre Glykosurie vorlag. In diesen Fällen war es von grossem Interesse, Funktionsprüfungen vorzunehmen, um zu sehen, ob es bei diesen möglich wäre, solche Glykosurien von den auf einem permanenter pathologischen Zustand beruhenden abzugrenzen.

Ich will nunmehr die beobachteten Fälle referieren, indem ich jeden einzelnen Typus für sich durchgehe.

A. Echter Diabetes mellitus.

Die beste Anschauung von ihm bekommt man in unbehandelten Fällen. Er zeigt dann meist progressive Tendenz.

Bei Funktionsprüfungen findet man die Blutzuckerwerte bei nüchternem Magen erhöht, weshalb in der Regel eine permanente Glykosurie besteht; die alimentäre Schwankung des Blutzuckers ist gross und langdauernd. Der Schwellenwert ist nicht mit Sicherheit festgestellt. Teils zeigen die verschiedenen Untersuchungen verschiedene Resultate, teils scheint die

Schwelle beim selben Individuum sich recht bedeutend ändern zu können, z. B. unter dem Einfluss der Behandlung.

Die gewöhnlichen Fälle von Diabetes mellitus mit den charakteristischen Symptomen sind so wohlbekannt, dass ich auf sie nicht näher eingehen, sondern einige atypische Fälle besprechen will.

Fall 1. H. C. H., 62 J., Landmann.

Der Vater des Patienten soll die letzten Lebensjahre müde und träge gewesen sein. Nähere Angaben über Diabetessymptome liegen nicht vor. Der Bruder des Pat., 58 J. alt, war 16 Jahre lang »zuckerkrank«.

Pt. selbst hatte vor 6—7 Jahren Gichtfieber. Im Lauf der letzten 3—4 Jahre hat sich eine typische Paralysis agitans mit starkem Tremor der Ober- und Unterextremitäten entwickelt.

Glykosurie wurde vor 15—16 Jahren festgestellt. Damals fanden sich 9 %. Bei wiederholten Untersuchungen im Lauf der Jahre immer + Z (1,4—2 %).

Pt. hielt die ersten Jahre strengere, später nur wenig Diät. Immer bestand, aber sehr wechselnd, etwas Polyurie. Darüber hinaus bestanden keine diabetischen Symptome irgend welcher Art.

Ambulant untersucht s. Tab. 2.

Fall 2. S., 46 J., Buchhalter.

Keine familiäre Disposition. Früher gesund.

Um das Jahr 1900 herum nahm Pt. stark an Gewicht zu, von 53 auf 90 kg. (veränderte Lebensweise).

Die Glykosurie wurde vor ca. 10 Jahren bei der Urinuntersuchung wegen Lendenschmerzen konstatiert. Es fanden sich damals 2 %.

Nach achttägiger Diät war der Urin zuckerfrei, weshalb Pt. mit der Diät aufhörte.

Vor 6 Jahren fand sich wieder schwache Zuckerreaktion in Urin. Hiernach wurde der Urin nicht vor Nov. 1921 untersucht, wo sich starke Zuckerreaktion im Morgenurin fand (7,1 % mit Polarisation, 5,9 % mit Gährung). Bei späteren Untersuchungen wurden einmal 1,1 %, einmal Spuren gefunden.

Die letzten Wochen hat Pt. antidiabetische Diät gehalten + 8 Stück Glutenbrot und 2 Glutenecks.

Es bestanden niemals diabetische Symptome irgend welcher Art. Pt. fühlt sich im Ganzen wohl, abgesehen von etwas Funktionsdyspnoe und Druck in der Präcordialgegend nach Tabakgenuss.

Ambulant untersucht ¹²/₁₂ 1921. Vgl. Tabl. 2.

24-Stden-Urin am 11—12: sauer, klar, — Alb. + Z. (Spur — Aceton, — Diacet.

Tabelle 2.

Versuchsdatum Einnahme von	Fall 1. H. C. H.		Fall 2. S.	
	¹⁴ / ₁₀ 1921		¹² / ₁₂ 1921	
	50 gr. Franzbr. + 250 gr. Wasser		50 gr. Franzbr. + 250 gr. Wasser	
	Blutzucker %	Urin	Blutzucker %	Urin
Vor der Einnahme . . .	0.127	+ Z. (Spur)	0.127	— Z.
¹ / ₄ Stunde später . . .	—	—	0.155	—
¹ / ₂ „ „ . . .	0.200	—	0.201	—
„ Vene . . .	0.192	—	—	—
³ / ₄ „ später . . .	—	—	0.205	30 cc. 1 % Z.
1 „ „ . . .	0.208	—	0.203	—
„ Vene . . .	0.192	—	—	—
1 ¹ / ₄ „ später . . .	—	—	0.201	25 cc. 1.9 % Z.
1 ¹ / ₂ „ „ . . .	0.178	111 cc. 2.7 %	0.187	—
1 ³ / ₄ „ „ . . .	—	—	0.173	—
2 „ „ . . .	—	—	0.168	12 cc. + Z.

In diesen beiden Fällen bekommt man durch die Funktionsprüfung ein für echten Diabetes mellitus typisches Resultat mit Hyperglykämie bei nüchternem Magen und einem starken und langdauernden alimentären Ausschlag.

Namentlich der erste Fall könnte eine renale Glykosurie vermuten lassen. Er zeigt ähnliche Verhältnisse wie eine solche, nämlich 1) familiäres Auftreten, 2) geringe Glykosurie trotz fast unbeschränkter Diät und 3) Mangel an diabetischen Symptomen.

Solche Fälle zeigen, dass man mit der rein klinischen Stellung der Diagnose: renaler Diabetes sehr vorsichtig sein muss, und wo der geringste Zweifel ist, soll man lieber JOSLIN folgen, der sagt: „My rule in the treatment of Diabetes is to consider any patient to have diabetes mellitus and treat him as such, until the contrary is proven, who has sugar in the urine demonstrable by any of the common tests.“

Selbst wo die Glykosurie trotz uneingeschränkter Kost keine Symptome macht und keine Zeichen von Progression zeigt, ist doch eine Behandlung erforderlich. Teils hat man nämlich keine Garantie dafür, dass die Glykosurie weiter so benign verlaufen wird, teils werden solche Kranken von anderen Gefahren als denen, die direkt von der Glykosurie herrühren, bedroht, da sie sehr oft Komplikationen wie Arteriosclerose, Angina pectoris, Neuralgien, Gangrän etc. haben, was v. NOORDEN sehr eindringlich betont.

B. Zyklische Glykosurie diabetischen Typs.

Dieser Typus zeigt, wie oben erwähnt, Ähnlichkeiten mit dem Diabetes mellitus, indem man bei Funktionsprüfungen eine alimentäre Schwankung findet, die grösser als bei den Normalen ist. Bei nüchternem Magen findet man dagegen normale Werte. Der am Morgen gelassene Urin ist daher immer zuckerfrei, während nach kohlehydratreichen Mahlzeiten mehr oder weniger leicht Glykosurie auftritt. Die Schwelle zeigt verschiedenes Verhalten. Oft liegt sie auf gleicher Höhe wie bei Normalen: bei 0.16—0.18, in einigen Fällen höher. Auch eine niedrige Schwelle kann man finden. Dadurch nähert sich der Fall jedoch den Übergangsfällen, die ich unten besonders beschreiben will.

Fall 3. E. H., 27 J., Arzt.

Keine familiäre Disposition zu Diabetes, dagegen starke Disposition zu depressiven Psychosen, sowohl väterlicher- wie mütterlicherseits.

Als Kind hatte Pt. einige Jahre dyspeptische Zustände mit Neigung zu Diarrhoe, im übrigen keine besonderen Krankheiten.

Die Glykosurie wurde an ¹⁰/₁₀ 1921 bei der wegen vorübergehender Müdigkeit und leichtem Gewichtsverlust vorgenommenen Urinuntersuchung konstatiert. Es ergab sich dabei 0.3 % Zucker. In der folgenden Zeit meist + Z. im Abendurin, bis zu 0.7 %.

Niemals diabetische Symptome.

2 Blutzuckeruntersuchungen im Nov. 1921 ergaben 0.083 und 0.087 nüchtern. Ambulant untersucht; vgl. Tab. 3 u. 4.

Tabelle 3. E. H.

Versuchsdatum Einnahme von	¹⁶ / ₄ 1921	
	50 gr. Glukose in	250 gr. Wasser
	Blutzucker %	Urin
Vor der Einnahme	0.086	— Z.
¹ / ₄ Stunde später	—	—
¹ / ₂ » »	0.248	—
³ / ₄ » »	—	60 cc. 2.7 %
1 » »	0.182	—
1 ¹ / ₄ » »	—	125 cc. 1.6 %
1 ¹ / ₂ » »	0.102	—
1 ³ / ₄ » »	—	—
2 » »	0.068	75 cc. 0.1 %
2 ¹ / ₂ » »	—	40 cc. — Z.

Im Ganzen ausgeschieden 3.70 gr. Z.

Tabelle 4. E. H.

Versuchsdatum	¹⁸ / ₄ 1921		²⁴ / ₄ 1921	
Einnahme von	50 gr. Franzbr. + 250 gr. Wasser		167 gr. Franzbr. + 250 gr. Wasser	
	Blutzucker %	Urin	Blutzucker %	Urin
Vor der Einnahme . . .	0.092	— Z.	0.092	—
¹ / ₂ Stunde später . . .	0.143	—	0.130	—
³ / ₄ » » . . .	0.136	— Z.	—	+ Z. (Spuren)
1 » » . . .	0.117	—	0.111	—
1 ¹ / ₂ » » . . .	0.103	— Z.	0.116	— Z.
2 » » . . .	0.080	— Z.	0.097	—
2 ¹ / ₂ » » . . .	—	—	0.092	—
3 » » . . .	—	—	0.111	— Z.

Der Versuch am ¹⁶/₄ wurde am Nachmittag, ³/₄ Stunde nach der letzten Mahlzeit angestellt, die 2 anderen des Morgens, nüchtern, wie das auch mit den später mitgeteilten Versuchen der Fall ist, wo nicht anderes bemerkt ist.

Es handelt sich hier um einen typischen Fall zyklischer Glykosurie diabetischen Typs. Die alimentäre Schwankung erreicht eine selbst für diesen Typ ungewöhnliche Höhe, und die Zuckerausscheidung ist sehr beträchtlich. Auffällig ist der grosse Unterschied in dem Ergebnis bei der Prüfung mit Glukose und mit Stärke.

Nach der Probe wird Pt. auf antidiabetische Diät gesetzt, die ersten 14 Tage kohlehydratfreie, dann langsam Zulage von Brot bis zu 125 gr. Nach gut 2 Monaten wird die Probe wiederholt, diesmal mit Hagedorns Technik. Vgl. Tabelle 5 u. 6.

Tabelle 5. E. H. Gewicht 51.2 kg.

Versuchsdatum	⁴ / ₇ 1921	
Einnahme von	51.2 gr. Glukose in 512 gr. Wasser	
	Blutzucker %	Urin
Vor der Einnahme	0.092	— Z.
¹ / ₄ Stunde später	0.171	—
¹ / ₂ » »	0.181	—
33 Min. »	0.191	—
36 » Vene	0.147	—
41 » »	0.181	—
³ / ₄ Stunde später	0.178	—
1 » »	0.131	240 cc. 0.1 %
64 » Vene	0.076	—
68 » »	0.135	—
¹ / ₄ » »	0.122	— Z.
1 ¹ / ₂ » »	0.095	—
1 ³ / ₄ » »	0.069	—
2 » »	0.075	— Z.

Assimilationszahl: ca. 42

Im Ganzen ausgeschieden 0.24 gr. Z.

Tabelle 6. E. H.

Versuchsdatum		7. 7. 1921	
Einnahme von		167 gr. Franzbr. + 250 gr. Wasser	
		Blutzucker %	Urin
Vor der Einnahme		0.093	— Z.
1 1/4 Stunde später		0.140	—
1 2 „ „		0.140	—
32 Min. „		0.139	—
34 „ Vene		0.096	—
36 „ „		0.130	—
3 1/4 Stunde später		0.130	— Z.
1 „ „		0.147	—
62 Min. „		0.147	—
65 „ Vene		0.104	—
67 „ „		0.110	—
1 1/4 Stunde		0.127	—
1 1/2 „ „		0.117	— Z.
2 1/2 „ „		0.087	—
3 „ „		0.112	— Z.

Die Prüfung mit Glukose zeigt nun nach der Diätbehandlung eine bedeutend geringere Blutzuckersteigerung.

Nach der Probe am 7 muss die Schwelle höher als 0.147 liegen. Dass es bei der Probe am 24/4 zu Glykosurie kommt, obwohl keine grössere Steigerung als bis 0.130 nachgewiesen wird, spricht nicht dagegen, da man nicht ausschliessen kann, dass der Blutzucker zwischen 2 Probeentnahmen höher war.

Pt. hat seit diesen Untersuchungen die Einhaltung einer leichten Diät fortgesetzt. Unter solchen Umständen bestand niemals Glykosurie. Anfang 1922 hört Pt. versuchsweise mit der Diät auf. Ende März findet sich, nach dem Genuss von Süsssuppe 2.1 % Zucker im Urin. Einen Tag später ist der Blutzucker bei nüchternem Magen 0.091. Bei Ausschluss aller süssen Speisen verschwindet die Glykosurie sofort wieder.

Fall 4. C. G. 24 J. Dienstmädchen.

Aufgen. 28/1 1922 wegen Glykosurie und Dyspepsie. Keine familiäre Disposition zu Diabetes. Seit 2 Jahren leidet Pt. an Dyspepsie und Obstipation. Im übrigen früher immer gesund.

10 Tage vor der Aufnahme hatte Pt. eine leichte Influenza. Am 5. Krankheitstag wurde eine leichte Glykosurie konstatiert. Der Urin wurde früher oder später nicht untersucht.

Während der Krankheit der letzten 2 Jahre etwas Müdigkeit und Gewichtsverlust, im übrigen keine diabetischen Symptome.

Objektiv findet sich eine Dyspepsia simplex, im übrigen nichts Besonderes.

Die Untersuchung s. Tab. 7.

Tabelle 7. C. G. Gewicht 47.1 kg.

Versuchsdatum	8.2 1922	
Einnahme von	47,1 gr. Glukose in 471 gr. Wasser	
	Blutzucker %	Urin
Vor der Einnahme	0.091	— Z.
1/4 Stunde später	0.151	—
1/2 „ „	0.203	25 Min. — Z.
„ Vene	0.181	—
3/4 „ „ später	0.216	—
1 „ „ „	0.195	—
„ Vene	0.177	—
1 1/4 „ „ später	0.211	—
1 1/2 „ „ „	0.196	—
1 3/4 „ „ „	0.163	395 cc. 0.1 %
2 „ „ „	0.122	—
2 1/4 „ „ „	0.095	—
2 1/2 „ „ „	0.080	— Z.
Assimilationszahl: ca. 18		Im Ganzen ausgeschieden 0.4 gr. Z.

Es handelt sich hier um einen typischen Fall zyklischer Glykosurie diabetischen Typs. Die Assimilationszahl ist sehr niedrig.

Die Schwelle ist > 0.151 , vermutlich bedeutend höher.

Während Pt. bis zu dieser Untersuchung auf der Abteilung nie Glykosurie gezeigt hatte, selbst nicht nach Süßsuppe, fand sich an den folgenden Tagen ein Paar Mal im Abendurin schwache Zuckerreaktion. Auch im unmittelbaren Anschluss an die Probe schied Pt. Zucker aus. Der 24 Stunden-Urin des Versuchstages (hier nicht inbegriffen der unter demselben Versuch gelassene Urin) enthielt 0.3 % Z.

Es scheint somit, als ob die Prüfung nicht ganz indifferent für den Pt. gewesen ist.

Fall 5. S. A. 45 J. Meierei-Verwalter.

Aufgenommen 1.2 1922. Die letzten 25 Jahre hat Pt. an Dyspepsie und Obstipation gelitten. Vor 2 Jahren eine leichte Influenza. Vor 1 Jahr lag Pt. auf der Abteilung wegen einer leichten Enecephalitis lethargica. Während dieses Aufenthalts fand sich zweimal Zucker im Urin.

Die letzten Monate haben sich choreatische Zuckungen im Gesicht, namentlich in der linken Seite, sowie in der linken Ober- und Unterextremität entwickelt. Im übrigen befindet Pt. sich wohl, hat nie diabetische Symptome gehabt.

Die objektive Untersuchung zeigt ausser den genannten choreatischen Zuckungen nichts Besonderes.

Untersuchung s. Tab. 8.

Tabelle 8. S. A. Gewicht 56 kg.

Versuchsdatum	² / ₂ 1922	
Einnahme von	56 gr. Glukose in 560 gr. Wasser	
	Blutzucker %	Urin
Vor der Einnahme	0.115	— Z.
¹ / ₁ Stunde später	0.158	—
¹ / ₂ „ „	0.201	—
Vene	0.199	—
³ / ₄ „ „ später	0.234	18 cc. 1.05 %
1 „ „ „	0.225	—
Vene	0.172	—
1 ¹ / ₄ „ „ später	0.179	—
1 ¹ / ₂ „ „ „	0.119	28 cc. 3.5 %
1 ³ / ₄ „ „ „	0.119	—
2 „ „ „	0.106	— Z.
2 ¹ / ₄ „ „ „	0.087	—
2 ¹ / ₂ „ „ „	0.077	— Z.

Assimilationszahl: ca. 31 Im Ganzen ausgeschieden 1.07 gr. Z.

In diesem Fall findet sich, wie nicht ganz selten bei dieser Glykosurieform, eine leichte Erhöhung des nüchternen Blutzuckers. Trotz der beträchtlichen Höhe, bis zu der der Blutzucker ansteigt, bekommt man daher eine verhältnismässig hohe Assimilationszahl. Bei der Untersuchung 1 Stunde nach der Abendmahlzeit war der Blutzucker 0.113, der Urin dabei — Z. Die Schwelle ist so nicht besonders niedrig.

Fall 6. M. C. P. 50 J. unverheir. Kontoristin.

Augen. ¹⁵/₉ 1921. Mehrere Jahre dyspeptische Zustände, daneben andauernd häufige Empfindungen am ehesten vom Charakter hypochondrischer Wahnvorstellungen.

Glykosurie wurde am ¹⁶/₁₀ 21 festgestellt, wo sich nach dem Genuss von Saftsuppe 0.55 % finden. Niemals diabetische Symptome.

Bei der objektiven Untersuchung ergibt sich eine Aehylia gastrica, sonst nichts Besonderes.

Untersuchung s. Tabelle 9.

Tabelle 9. M. C. P. Gewicht 39 kg.

Versuchsdatum	¹⁸ / ₁₀ 1921		¹⁵ / ₁₂ 1921	
Einnahme von	39 gr. Glukose in 390 gr. Wasser		20 gr. Glukose in 200 gr. Wasser	
	Blutzucker %	Urin	Blutzucker %	Urin
Vor der Einnahme	0.082	— Z.	0.092	—
¹ / ₄ Stunde später	0.146	—	0.096	—
¹ / ₂ „ „ „	0.179	—	0.140	— Z.
Vene	0.165	—	—	—

Versuchsdatum Einnahmen von	¹³ / ₁₀ 1921		¹⁵ / ₁₂ 1921	
	39 gr. Glukose in 390 gr. Wasser		20 gr. Glukose in 200 gr. Wasser	
	Blutzucker %	Urin	Blutzucker %	Urin
³ / ₄ Stunde später	0.201	— Z.	0.144	—
1 „ „	0.203	—	0.138	— Z.
Vene	0.191	—	—	—
1 ¹ / ₄ „ „	0.195	—	0.112	—
1 ¹ / ₂ „ „	0.191	—	0.095	—
1 ³ / ₄ „ „	0.177	40 cc. 0.5 %	—	— Z.
2 „ „	0.169	—	—	—
2 ¹ / ₄ „ „	0.126	—	—	—
2 ¹ / ₂ „ „	0.137	— Z.	—	—

Assimilationszahl: < 14 Im Ganzen ausgeschieden 0.2 gr. Z.

Auch dieser Fall ist für die zyklische Glykosurie von diabetischem Typus typisch.

Die Assimilationszahl ist so niedrig, wie man sie sonst nur selten findet, ausgenommen beim echten Diabetes mellitus. Die Schwelle scheint hoch zu liegen.

Fall 7. S. A. K. 26 J. Arzt.

Beim Vater soll im Alter von 50 Jahren ein einziges Mal Zucker im Urin gefunden sein; im übrigen keine familiäre Disposition zu Diabetes. Früher gesund. Die Glykosurie wurde im Herbst 1915 durch zufällige Untersuchung festgestellt. Es fand sich einige Male weniger als ¹/₂ %.

Hat seitdem alles gegessen, ohne Zucker und süsse Speisen. Hat die Diät gut eingehalten, nur das letzte Halbjahr kleine Überschreitungen.

Im Jan. 1922 fand sich 2 Tage hintereinander schwache Zuckerreaktion im Urin, im übrigen war seit 1915 niemals Glykosurie nachgewiesen.

Pt. befindet sich nun völlig wohl, hat nie diabetische Symptome gehabt. Das letzte Halbjahr hat er 7 Kilo an Gewicht zugenommen.

Pt. ist 3 mal früher mit Funktionsprüfungen untersucht. Ich will kurz das Resultat dieser Untersuchungen wiedergeben. Bei ihnen wurde 50 gr. Glukose in 250 gr. Wasser verabfolgt.

Zeitpunkt	Septemb. 1916	Mai 1919	August 1920
Blutzucker % vor der Glukoseeinnahme	0.100	0.088	0.092
¹ / ₂ Stunde später	0.215	0.117	0.181
1 „ „	0.180	0.174	0.212
1 ¹ / ₄ „ „	0.100	0.216	0.138
2 „ „	—	0.195	0.112
	Urin — Z.	Urin + Z.	Urin + Z.

Die Untersuchung zeigt namentlich im Jahre 1919 eine grosse und langdauernde alimentäre Schwankung.

Untersucht ambulant s. Tabelle 10.

Tabelle 10. S. A. K. Gewicht 64,8 kg.

Versuchsdatum	²³ 1 1922	³¹ 1 1922		
Einnahme von	64,8 gr. Glukose in 648 gr. Wasser	50 gr. Glukose in 250 gr. Wasser		
	Blutzucker %	Urin	Blutzucker %	Urin
Vor der Einnahme . . .	0,086	— Z.	0,090	— Z.
¹ 1 Stunde später . . .	0,143	—	0,094	—
¹ 2 „ „ . . .	0,139	—	0,130	— Z.
Vene . . .	0,107	—	—	—
³ 4 „ „ später . . .	0,126	— Z.	0,172	—
1 „ „ . . .	0,125	—	0,156	—
Vene . . .	0,106	—	—	—
¹ 1 4 „ „ später . . .	0,126	—	0,148	27 cc. 0,1 %
¹ 1 2 „ „ . . .	0,121	— Z.	0,141	—
¹ 3 4 „ „ . . .	0,108	—	0,134	—
2 „ „ . . .	0,092	— Z.	0,126	—
² 1 4 „ „ . . .	0,075	—	0,105	— Z.
² 1 2 „ „ . . .	0,069	— Z.	0,099	—

Assimilationszahl: ca 47.

Im Ganzen ausgeschieden 0,03 gr. Z.

Die Untersuchung am ³¹ 1 wurde 5 Stunden nach der Morgenmahlzeit (Tee, 2 Eier) vorgenommen. Dass man bei dieser Prüfung die ältere Technik mit Verabfolgung von 50 gr. Glukose in 250 gr. Wasser anwandte, geschah deshalb, weil man wegen der bedeutenden Abweichung der Probe vom ²³ 1 von den in den früheren Jahren vorgenommenen Proben die Probe unter den selben Verhältnissen wie damals wiederholen wollte. Auch diese Probe zeigt jedoch keine deutliche Abweichung vom Normalen.

Man muss daher vermuten, dass es sich um eine reelle Veränderung im Zustand des Pts handelt, da sich die Besserung in der Funktionskraft, die sich schon in der Probe 1920 findet, fortgesetzt hat, möglicherweise als Folge der Behandlung.

Der Fall ist 7 ¹ 2 Jahre hindurch beobachtet und zeigt jetzt im Verhältnis zur ersten Prüfung 1916 keine Zeichen der Progression.

Die Schwellenlage kann nicht mit Sicherheit festgestellt werden, da die verschiedenen Proben in dieser Beziehung weniger gute Übereinstimmung zeigen.

Fall 8. P. P. — 37 J. Amts-Berollmächtigter.

Keine familiäre Disposition.

1915 Ischias, im übrigen früher gesund.

Die Glykosurie wurde 1916 gelegentlich einer Untersuchung wegen Müdigkeit und Gewichtsverlust festgestellt. 3 Wochen später fand sich wieder Zucker im Urin, 0,1 % nach gewöhnlicher Kost

Pt. wurde im Juli 1916 nach Verabfolgung von 50 gr. Glukose in 250 gr. Wasser mit folgendem Resultat untersucht.

Blutzucker % vor der Glukoseinnahme . . .	0.088
1 1/2 Stunde später	0.185
1 „ „	0.160
1 1/2 „ „	0.132
2 „ „	0.087

Pt. hat seitdem alles gegessen, ausser Zucker, befindet sich völlig wohl, hat nie diabetische Symptome gehabt.

Ambulant untersucht s. Tab. 11.

Tabelle 11. *P. P. Gewicht 67 kg.*

Versuchsdatum Einnahme von	5. 8. 1921 67 gr. Glukose in 670 gr Wasser Blutzucker %	Urin
Vor der Einnahme	0.094	— Z.
1 1/4 Stunde später	0.116	—
1 1/2 „ „	0.157	—
Vene	0.114	—
3 1/4 „ „ später	0.175	—
1 „ „	0.175	— Z.
Vene	0.140	—
1 1/4 „ „ später	0.185	—
1 1/2 „ „	0.175	—
1 3/4 „ „	0.127	— Z.
2 „ „	0.090	— Z.

Assimilationszahl: ca. 31.

Wenn man die etwas grössere Zuckermenge, die bei der letzten Probe verabfolgt wurde, berücksichtigt, so ergeben die 2 Proben 1916 und 1921 ungefähr identische Resultate. Die Assimilationszahl liegt relativ hoch. Auch die Schwelle ist hoch.

Bei 5-jähriger Beobachtung dieses Patienten, während dessen er eine ganz leichte Diät innegehalten hat, wird somit keine Progression beobachtet.

Bei der Diagnose der zyklischen Glykosurie diabetischen Typs muss man vor allem im Auge haben, dass ein echter Diabetes mellitus unter dieser Form auftreten kann und, jedenfalls temporär, nicht selten auftritt, namentlich wenn er einer Behandlung unterworfen war. Mit Sicherheit kann man die Diagnose ohne Blutzuckeruntersuchung nicht stellen. Man kann jedoch die Vermutung hegen, dass es sich um diesen Typ handelt, wenn man findet, dass die Glykosurie nur nach dem Genuss grösserer Mengen Kohlehydrat auftritt, dass der Morgenurin immer zuckerfrei ist, selbst wenn der Patient un-

begrenzte Kohlehydratmengen verzehrt, und schliesslich, wenn diabetische Symptome fehlen.

Unter diabetischen Symptomen muss man hier die charakteristischen Zeichen der Polyurie, Polydipsie etc. verstehen. Die unbestimmteren Zeichen wie Müdigkeit und Gewichtsverlust findet man dagegen nicht selten, nicht weil sie von der Glykosurie verursacht sind, sondern weil die Glykosurie durch Untersuchung des Urins eben wegen dieser Symptome konstatiert wird, s. z. B. Fall 3 und 8. Dieses Verhalten macht sich auch bei den anderen Formen der nicht-diabetischen Glykosurien geltend.

Den klinischen Verlauf bei der zyklischen Glykosurie diabetischen Typs kennt man nicht mit Sicherheit. Auf Grund des Ausfalls der Funktionsprüfung sieht man sie in der Regel als ein Vorstadium des echten Diabetes mellitus an. Diese Annahme wird dadurch gestützt, dass der Zustand durch Behandlung nicht unbeeinflussbar ist, da man unter deren Einfluss den Ausfall der Funktionsprüfung sich dem Normalen nähern sehen kann; vgl. z. B. Fall 3 und 7.

Gegen die genannte Hypothese spricht, dass man niemals den Übergang eines solchen Falles in Diabetes mellitus beobachtet hat. Wenn hierzu kommt, dass, wie oben erwähnt, von mir nachgewiesen ist, dass bei ausserordentlich vielen zyklische Glykosurien vorkommen, die ohne so sehr ausgesprochen zu sein, bei den meisten doch am ehesten sich diesem Typ anschliessen, so muss man doch annehmen, dass die eventuelle Disposition zum Diabetes mellitus, die diese Glykosurien besitzen, im Vergleich zu den übrigen Faktoren, die die Entwicklung eines Diabetes mellitus bedingen, nur von recht geringer Bedeutung ist.

Eine sichere Entscheidung dieser Frage kann man jedoch erst durch Beobachtung einer grösseren Anzahl von Fällen durch eine längere Reihe von Jahren hindurch erhalten. Bis eine solche Entscheidung vorliegt, muss man in der Praxis diese Fälle zum »Diabetes levissimus« rechnen und sie übereinstimmend hiermit behandeln.

Den 2 bisher besprochenen Glykosurietyphen gemeinsam ist, dass die Zuckerausscheidung von einer permanenten oder intermittierenden pathologischen Hyperglykämie abhängig ist. Anders liegen die Verhältnisse bei den renalen Glykosurien. Bei diesen findet man bei nüchternem Magen normale Blut-

zuckerwerte und die alimentäre Schwankung liegt innerhalb der normalen Grenzen. Die Glykosurie beruht darauf, dass der Zucker bei niedrigeren Blutzuckerwerten in den Urin übertritt als bei Normalen: die Schwelle ist niedrig. Wenn die Schwelle sehr niedrig liegt, unter den nüchternen Blutzuckerwerten, ist die Glykosurie permanent. Wir haben dann

C. Den renalen Diabetes.

Von diesem Typ habe ich keinen Fall beobachtet.

Bei etwas höherer Schwelle wird der Morgenurin zuckerfrei sein, wohin-gegen Glykosurie bei kleinen Steigerungen des Blutzuckers auftritt. Wir haben dann

D. Die zyklische Glykosurie renalen Typs.

Von dieser Art will ich 2 Fälle mitteilen.

Fall 9. M. M. 37 J. Arzt.

Keine familiäre Disposition. Früher gesund.

Glykosurie wurde Jan. 1913 bei Untersuchung für eine Lebensversicherung konstatiert. Es wurde damals ¹ 2—1 % festgestellt. Pt. hielt darnach einige Jahre lang leichte antidiabetische Diät. Ab und zu nach Diätfehlern Zucker im Urin, höchstens 1.2 %. Die Diät wurde allmählich weniger gut innegehalten. Bei Untersuchung 1917 fand sich: Blutzucker nüchtern normal, Urin — Z. Pt. hielt nun wieder ³ 4 Jahr strengere Diät. Die letzten Jahre hat Pt. gar keine Diät innegehalten, auch Zucker, Kuchen etc. gegessen. Abgesehen von einer leichten Verstopfung befindet er sich völlig wohl und hat nie diabetische Symptome gehabt.

Untersuchung s. Tab. 12 und 13.

Tabelle 12. *M. M. Gewicht 71.5 kg.*

Versuchsdatum Einnahme von	¹⁹ 12 1921	
	71.5 gr. Glukose in	71.5 gr. Wasser
	Blutzucker %	Urin
Vor der Einnahme	0.106	— Z.
¹ 4 Stunde später	0.157	—
¹ 2 „ „	0.163	—
„ Vene	0.129	—
³ 4 „ später	0.137	28 cc. 0.7 %
1 „ „	0.114	—
„ Vene	0.092	—

Versuchsdatum	¹⁹ / ₁₂ 1921	
Einnahme von	71.5 gr. Glukose in 715 gr. Wasser	
	Blutzucker %	Urin
1 ¹ / ₄ Stunde später	0.116	— Z.
1 ¹ / ₂ „ „	0.121	— Z.
1 ³ / ₄ „ „	0.118	—
2 „ „	0.089	— Z.
Assimilationszahl: ca. 76.		Im Ganzen ausgeschieden 0.2 gr. Z.

Tabelle 13. M. M.

Versuchsdatum	²² / ₁₂ 1921		²¹ / ₂ 1922	
Einnahme von	30 gr. Glukose in 300 gr. Wasser		15 gr. Glukose in 150 gr. Wasser	
	Blutzucker %	Urin	Blutzucker %	Urin
Vor der Einnahme	0.106	—	0.090	—
10 Min. später	0.109	—	0.096	—
20 „ „	—	— Z.	0.138	22 Min. + Z.
25 „ „	0.144	—	—	—
30 „ „	—	—	0.119	—
35 „ „	0.150	—	—	—
40 „ „	—	—	0.077	42 Min. 20 cc. + Z.
45 „ „	0.126	—	—	—
50 „ „	—	17 cc. + Z.	0.071	—
55 „ „	0.106	—	—	—
60 „ „	—	—	0.077	— Z.
65 „ „	0.104	— Z.	—	—
70 „ „	0.098	—	—	—

Fall 10. C. C. 42 J. Arzt.

Keine familiäre Disposition zu Diabetes mellitus. Niemals früher ernstere Krankheiten.

Die Glykosurie wurde Mai 1921 bei einer Untersuchung für eine Lebensversicherung festgestellt. Seitdem nahm er eine antidiabetische Diät + 2—3 Scheiben Glutenbrot, 6 Glutenecks und öfters eine kleine Kartoffel. Selbst bei dieser Diät fand sich doch ab und zu Zucker im Urin (mit Almén's Probe), immer schwache Reaktionen. In der letzten Zeit weniger strenge Diät.

Ambulant untersucht s. Tab. 14 und 15.

Tabelle 14. C. C. Gewicht 61 kg.

Versuchsdatum	²⁹ / ₁ 1922	
Einnahme von	61 gr. Glukose in 610 gr. Wasser	
	Blutzucker %	Urin
Vor der Einnahme	0.092	— Z.
¹ / ₄ Stunde später	0.127	—
1 ¹ / ₂ „ „	0.176	—
3 ¹ / ₄ „ „	0.171	36 cc. 1.8 %

Versuchsdatum		26. 1 1922	
Einnahme von		67 gr. Glykose in	610 gr. Wasser
		Blutzucker %	Urin
1 Stunde später		0.136	—
Vene		0.087	—
1 ¹ / ₄ „ später		0.123	—
1 ¹ / ₂ „ „		0.111	30 cc. 1.9 %
1 ³ / ₄ „ „		0.037	—
2 „ „ „		0.079	— Z.
2 ¹ / ₄ „ „		0.064	—
2 ¹ / ₂ „ „		0.067	—
2 ³ / ₄ „ „		—	— Z.

Assimilationszahl: ca. 46. Im Ganzen ausgeschieden 1.22 gr. Z.

Die Schwellenbestimmung ergibt sich aus Tab. 15.

Tabelle 15. C. C.

Versuchsdatum		12. 2 1922	
Einnahme von		15 gr. Glukose in	150 gr. Wasser
		Blutzucker %	Urin
Vor der Einnahme		0.096	—
10 Min. später		0.110	—
20 „ „		0.134	— Z.
30 „ „		0.133	—
40 „ „		0.122	14 cc. 0.4 %
50 „ „		0.112	—
60 „ „		0.097	— Z.
70 „ „		0.093	—

Diese beiden Fälle zeigen das typische Bild einer zyklischen renalen Glykosurie. Die Blutzuckerkurve liegt innerhalb der normalen Grenzen. Dagegen findet sich eine niedrige Schwelle, in Fall 9 ist sie < 0.138 , in Fall 10 < 0.134 .

Ohne Blutzuckeruntersuchung ist eine sichere Diagnose der zyklischen renalen Glykosurie nicht möglich. Sie zeigt in einigen Punkten dasselbe Verhalten wie die zyklische Glykosurie diabetischen Typs, indem es bei beiden Formen erst nach Aufnahme von Kohlehydraten zu Glykosurie kommt, während der Morgenurin zuckerfrei ist. Dagegen unterscheidet sie sich von ihr dadurch, dass selbst kleine Kohlehydratmengen Glykosurie machen. Man findet daher oft, dass Patienten dieser Art Glykosurie haben, selbst wenn sie eine leichte antidiabetische Diät halten, wie das z. B. bei Fall 10 der Fall ist. Es ist ferner nicht selten auffällig, dass bei Vermehrung des

Kohlehydratgehalts der Kost die Zuckerausscheidung nur in geringem Grad oder vielleicht gar nicht steigt.

Schliesslich kann man für die Diagnose sich des Umstands bedienen, dass die renalen Glykosurien besonders unter gewissen Verhältnissen vorkommen, nämlich 1) während der Gravidität, 2) als eine familiäre Erkrankung sowie 3) bei Fällen von Nephritis.

Die Prognose der zyklischen renalen Glykosurien wird als absolut gut angesehen. In dem einen hier mitgeteilten Fall hat das sich durch 9-jährige Beobachtung bestätigt. Eine Behandlung ist daher kaum erforderlich.

E. Übergangsfälle.

Bei diesem Typ finden wir eine Kombination der für die diabetischen und die renalen Glykosurien eigentümlichen Merkmale. Bei nüchternem Magen finden sich normale Blutzuckerwerte. Bei Funktionsprüfungen finden wir eine doppelte Abweichung vom Normalen, indem auf einmal eine grosse alimentäre Schwankung und gleichzeitig eine niedrige Schwelle vorhanden ist. Ebenso wie bei den rein renalen Glykosurien finden sich unter den Übergangsfällen sowohl Formen mit permanenter Glykosurie wie auch zyklische Formen, die auf der niedrigeren oder höheren Schwellenlage beruhen.

Ich werde zunächst 2 Fälle mit permanenter Glykosurie mitteilen.

Fall 11. N. K. N. Kassierer.

Keine familiäre Disposition zu Diabetes mellitus.

Im Alter von 15—16 Jahren entwickelte sich allmählich symptomlos eine recht starke Kyphoscoliose.

Am 8. 1914 wurde Pt. in das Krankenhaus von Odder wegen Nephritis aufgenommen. Während des Krankenhaus-Aufenthalts wurde er an einer subakuten Appendicitis operiert. Sonst immer gesund.

Bei der Aufnahme im Odder Krankenhaus fand sich schwache Glykosurie, bei 5 Untersuchungen fanden sich 0.4—0.6% (Lohnstein). Die Glykosurie schwand auf antidiabetische Diät nicht! Nach einigen Monaten hörte Pt. mit der Diät auf und hat nun gut 7 Jahre alles gegessen. Bei wiederholten Untersuchungen während dieser Jahre hat der Urin immer schwache Zuckerreaktion gegeben. Pt. befindet sich nun völlig wohl und hat nie diabetische Symptome irgend welcher Art gehabt.

Die Untersuchung des Morgenurins ergibt + Z. (Spur) + Eiweiss (Spur). Blutdruck 110 mm.

Ambulant untersucht s. Tab. 16.

Tabelle 16. N. K. N. Gewicht 51 kg.

Versuchsdatum	^{20.2} 1922		^{22.2} 1922	
Einnahme von	50 gr. Franzbr. + 250 gr. Wasser	51 gr. Glukose in 510 gr. Wasser		
	Blutzucker %	Urin	Blutzucker %	Urin
Vor der Einnahme . . .	0.099	0.1 %	0.088	+ Z. (Spur)
1/4 Stunde später . . .	0.150	—	0.143	—
1/2 „ „ . . .	0.160	—	0.203	—
3/4 „ „ . . .	0.136	220 cc. 0.1 %	0.239	140 cc. 0.25 %
1 „ „ . . .	0.115	—	65 Min. 0.171	—
1 1/4 „ „ . . .	0.103	—	0.168	—
1 1/2 „ „ . . .	0.094	75 cc. 0.1 %	0.124	170 cc. 0.2 %
1 3/4 „ „ . . .	0.092	—	0.104	—
2 „ „ . . .	0.092	—	0.081	—
2 1/4 „ „ . . .	0.091	21 cc. 0.25 %	—	—
2 1/2 „ „ . . .	—	—	0.057	365 cc. 0.1 %

Assimilationszahl: ca. 24.

Im Ganzen ausgeschieden 1.06 gr. Z.

Die Schwelle scheint unter 0.088 zu liegen. Die alimentäre Steigerung ist sehr gross, die Assimilationszahl niedrig.

Bei 8-jähriger Beobachtung scheint der Fall sich ganz unverändert gehalten zu haben.

Fall 12. A. R. 47 J. Landmann.

Keine familiäre Disposition zu Diabetes mellitus. Früher gesund.

Vor 23 Jahren wurde Glykosurie festgestellt, als Pt. einen Arzt wegen Mattigkeit aufsuchte. Daneben bestand etwas Durst und Hunger, keine Polyurie; Pt. brauchte nachts keinen Urin zu lassen. Sonst keine diabetische Symptome.

Die folgenden 5 Jahre hielt Pt. nun Diät, jedoch mit Regelmässigkeit nur die ersten 3 Jahre. Seitdem hat Pt. alles gegessen, auch Zucker, und hat sich dabei völlig wohl befunden ohne diabetische Symptome. Seit dem letzten Halbjahr litt Pt. an Schwindelfällen, die manchmal von Erbrechen begleitet waren. Als Pt. wegen dieser Anfälle einen Arzt aufsuchte, wurde von neuem Glykosurie festgestellt. Der Urin soll nach Angabe des Pt. dreimal untersucht worden sein, das erste Mal fand sich 1/2 % Zucker, das dritte Mal — Z. Pt. hat seitdem Zucker und süsse Speisen vermieden, aber sonst alles gegessen.

Die objektive Untersuchung ergab nichts Abnormes.

Urin — Alb., + Z. — Aceton. — Diaacet. Blutdruck 113 mm.

Es handelt sich also um einen Patienten, bei dem 23 Jahre Glykosurie bestand. In den letzten 18 Jahre hat er alles gegessen und hat sich dabei völlig wohl befunden.

Die erste Blutuntersuchung wurde ambulant am Tage vor der Aufnahme des Pt. vorgenommen. Mittags 12 Uhr hatte Pt. seine letzte Mahlzeit eingenommen, bestehend aus Kaffee mit Sahne und einigen Schnittten Franzbrot. Das meiste davon wurde um 1 Uhr ausgebrochen.

Blutzucker ca. 3 Uhr 30: 0.090.

Urin ca. 4 Uhr: 0.7 % Z.

Vom ²¹ 5 bis zum ²⁶ 5 war Pt. in der Anstalt.

Untersuchung s. Tab. 17 und 18.

Tabelle 17. A. R.

Versuchsdatum	²¹ 5 1921	
Einnahme von	50 gr. Franzbr. + 250 gr. Wasser	
	Blutzucker %	Urin
Vor der Einnahme	0.109	0.5 %
¹ / ₂ Stunde später	0.177	3 ¹ / ₄ Stunde 75 cc. 1.3 %
1 „ „	0.157	
1 ¹ / ₂ „ „	0.136	25.5 cc. 2.2 %
2 „ „	0.123	—
2 ¹ / ₂ „ „	0.103	67.5 cc. 1.3 %
3 „ „	0.099	21 cc. 0.2 %
3 ¹ / ₂ „ „	0.088	—
4 „ „	0.086	35 cc. 0.1 %

24 Stunden Urin am ²⁴ 5: 0.7 % Z.

Tabelle 18. A. R. Gewicht 62.8 kg.

Versuchsdatum	²⁵ 5 1921	
Einnahme von	62.8 gr. Glukose in 628 gr. Wasser	
	Blutzucker %	Urin
Vor der Einnahme	0.097	0.4 %
20 Min. später	0.207	—
¹ / ₂ Stunde später	0.257	67.5 cc 2.3 %
³ / ₄ „ „	0.269	—
1 „ „	0.276	—
67 Min. Vene	0.213	—
68 „ „	0.252	—
1 ¹ / ₄ Stunde später . . .	verloren gegangen	—
1 ¹ / ₂ „ „	0.177	186 cc. 3.2 %
1 ³ / ₄ „ „	0.135	—
2 „ „	0.117	—
2 ¹ / ₄ „ „	0.093	—
2 ¹ / ₂ „ „	0.078	66 cc. 1.5 %
2 ³ / ₄ „ „	0.076	—
3 Stunden 5 Min. später	0.072	—
3 ¹ / ₄ „ „ später	0.073	—

Versuchsdatum		25.5.1921	
Einnahme von	62.8 gr. Glukose in	628 gr. Wasser	
	Blutzucker %	Urin	
3 1/2 Stunden später . . .	0.056	+ Z (Spur)	
3 3/4 . . .	0.064	—	
4 . . .	0.066	—	
4 3/4 . . .	—	— Z.	
Assimilationszahl: ca. 15 1/2. Im Ganzen ausgeschieden 8.49 gr. Z.			

Am 26.5 wurde eine spezielle Schwellen-Untersuchung vorgenommen.

Zeit	Blutzucker %	Zeit	Urin
8.13	0.103	8.04	+ Z.
8.36	0.098	8.30	+ Z.

Nach dieser Probe und namentlich nach der Probe am 25.5 muss die Schwellenlage als sehr niedrig angenommen werden.

Bei einer späteren Aufnahme ca. 1 Monat darnach fand sich der Zustand ganz unverändert mit permanenter Glykosurie (0.7—3 %) und normalem Blutzucker bei nüchternem Magen.

Diese beiden Fälle zeigen eine sehr schöne Kombination diabetischer und renaler Merkmale: kontinuierliche Glykosurie bei normalem nüchternem Blutzucker, Fehlen diabetischer Symptome, keine Progression trotz völlig fehlender Behandlung und gleichzeitig damit eine abnorm grosse alimentäre Schwankung.

Die zweite Unterabteilung der Übergangsfälle ist die zyklische Form.

Fall 13. M. S. 39 J. Mit einem Bauern verheiratet.

Keine familiäre Disposition zu Diabetes mellitus. Früher gesund.

Hat 8 mal geboren, 3 mal abortiert. In der Schwangerschaft immer starkes Erbrechen.

Am 11.7.1921 wird Pt. auf die chirurgische Abteilung des Aarhuser Auktskrankenhauses wegen Hyperemesis in gravid. aufgenommen. Die letzten 14 Tage vor der Aufnahme starkes Erbrechen. Letzte Menses 10/5.

Bei der Aufnahme ergibt der Abendurin + Z. (bis zu 1 %). Morgenurin — Z.

Nie diabetische Symptome.

Die objektive Untersuchung ergibt ausser den Schwangerschaftsveränderungen nichts Abnormes. Gl. thyroidea weder sicht- noch fühlbar.

Untersuchung s. Tab. 19 und 20.

Tabelle 19. *M. S., Gewicht 46,2 kg.*

Versuchsdatum Einnahme von	25. 7. 1921 42,2 gr. Glukose in 162 gr. Wasser		27. 7. 1921 50 gr. Franzbr. + 250 gr. Wasser	
	Blutzucker %	Urin	Blutzucker %	Urin
Vor der Einnahme	0,082	— Z.	0,090	— Z.
1 1/4 Stunde später	0,110	—	0,113	—
1 1/2	0,151	—	0,162	—
1 1/2 Vene	0,132	—	—	—
1 1/2 später	0,191	39 cc. 1,8 %	0,174	—
1	0,183	—	0,156	—
1 Vene	0,179	—	—	—
1 1/4 später	0,175	—	0,128	35 cc. 0,4 %
1 1/2	0,139	{ Erbrechen 182 cc. } 3,4 % Z. }	0,116	—
1 3/4	0,107	26 cc. 3,1 %	0,113	—
2	0,076	—	0,098	—
2 1/4	0,072	—	0,095	—
2 1/2	0,064	10 cc. + Z. (Spur)	0,093	10 cc. 1,1 %
Assimilationszahl: ca. 24. Im Ganzen ausgeschieden 1,5 gr. Z.				

Tabelle 20. *M. S.*

Versuchsdatum Einnahme von	1. 8. 1921 25 gr. Franzbr. + 250 gr. Wasser	
	Blutzucker %	Urin
Vor der Einnahme	0,104	—
15 Min. später	0,134	—
20	—	— Z.
25	0,130	—
30	0,141	—
45	0,108	—
50	—	10 cc. 0,6 %
65	0,082	—

Am 27. 10 wird Pt. wieder auf die mediz. Abteilung aufgenommen. Hat seit der Entlassung keine Diät gehalten. Erbrechen unverändert. Die objektive Untersuchung ergibt nichts Neues.

Untersuchung s. Tab. 21.

Tabelle 21. *M. S. Gewicht 54.7 kg.*

Versuchsdatum	²⁹ ₁₀ 1921		³¹ ₁₀ 1921	
Einnahme von	25 gr. Franzbr. + 250 gr. Wasser		54.7 gr. Glukose in 450 gr. Wasser	
	Blutzucker %	Urin	Blutzucker %	Urin
Vor der Einnahme . . .	0.082	—	0.075	— Z.
¹ / ₄ Stunde später . . .	0.082	— Z.	0.111	—
¹ / ₂ . . .	0.099	35 Min. — Z.	0.160	—
Vene . . .	—	—	0.142	—
³ / ₄ . . .	0.109	—	0.187	130 cc. 0.6 %
1 . . .	0.114	55 Min. + Z.	0.179	—
Vene . . .	—	—	0.146	—
1 ¹ / ₄ . . .	—	—	0.174	—
1 ¹ / ₂ . . .	—	—	0.153	80 cc. 4 %
1 ³ / ₄ . . .	—	—	0.120	—
2 . . .	—	—	0.085	—
2 ¹ / ₄ . . .	—	—	0.061	—
2 ¹ / ₂ . . .	—	—	0.055	26 cc. 1.8 %
Assimilationszahl: ca. 24.		Im Ganzen ausgeschieden 4.45 gr. Z.		

Die Proben zeigen einen typischen zyklischen Übergangsfall mit starker alimentärer Schwankung (niedriger Assimilationszahl) und niedriger Schwelle. Bei der Untersuchung nach einigen Monaten ist die Assimilationszahl unverändert, dagegen ist eine Senkung der Schwelle eingetreten, da sie bei der ersten Untersuchung zwischen 0.134 und 0.111 zu liegen scheint, während sie bei der späteren Untersuchung < 0.114 ist.

Fall 14. K. C. 33 J. Direktor.

Keine familiäre Disposition zu Diabetes mellitus. Früher gesund.

Im Herbst 1920 zog sich Pt. ein Trauma capitis durch Sturz mit dem Rad zu; er war eine halbe Stunde bewusstlos. Im übrigen kein Schaden durch das Trauma.

Die Glykosurie wurde Oktober 1920 bei der Untersuchung wegen Schlucken festgestellt. Später wurde mehrmals Zucker im Urin nach dem Essen festgestellt. Der Morgenurin war immer zuckerfrei gewesen. Niemals diabetische Symptome.

Am ²⁸₁₀ 1920 wurde Pt. 5 Stunden nach der letzten Mahlzeit unter Verabfolgung von 50 gr. Glukose in 250 gr. Wasser mit folgendem Resultat untersucht.

Blutzucker % vor der Glukoseeinnahme . . .	0.090
¹ / ₂ Stunde später	0.199
1	0.204
1 ¹ / ₂	0.108
2	0.063

Seit dieser Prüfung hat Pt. unter antidiabetischer Diät mit ca. 125 gr. Brot gelebt.

Ambulant untersucht s. Tab. 22.

Tabelle 22. K. C. 57,8 kg.

Versuchsdatum Einnahme von	30. 8. 1921 57,8 gr. Glukose in 578 gr. Wasser Blutzucker %	Urin
Vor der Einnahme	0,097	— Z.
¹ / ₄ Stunde später	0,179	—
¹ / ₂ „ „	0,232	—
³ / ₄ „ „	0,226	123 cc. 0,7 %
1 „ „	0,179	—
Vene	0,162	—
70 Min. später	0,157	230 cc. 0,5 %
¹ / ₂ Stunde später	0,147	—
¹ / ₃ / ₄ „ „	0,114	—
2 „ 5 Min. später	0,091	+ Z.
² / ₁ / ₄ „ später	0,082	—
² / ₁ / ₂ „ „	0,068	— Z.
² / ₃ / ₄ „ „	0,061	—
3 „ „	0,066	—
³ / ₁ / ₄ „ „	0,068	—
³ / ₁ / ₂ „ „	0,077	— Z.
Assimilationszahl ca 24.	Im Ganzen ausgeschieden 2,0 gr. Z.	

Diese Probe wurde 6 Stunden nach der Morgenmahlzeit, bestehend aus Kaffee mit Franzbrot, vorgenommen.

Die Schwellenbestimmung s. Tab. 23 u. 24.

Tabelle 23. K. C.

Versuchsdatum Einnahme von	9. 12. 1921 50 gr. Franzbr. + 250 gr. Wasser Blutzucker %	Urin
Vor der Einnahme	0,087	—
¹ / ₄ Stunde später	0,119	25 Min. — Z.
¹ / ₂ „ „	0,150	—
³ / ₄ „ „	0,154	52 Min. 29 cc. 0,6 %
1 „ „	0,156	—
¹ / ₄ „ „	0,140	—
¹ / ₂ „ „	0,126	36 cc. 0,45 %

Tabelle 24. *K. C.*

Versuchsdatum	⁹ / ₁₂ 1921	¹⁰ / ₁₂ 1921
Einnahme von	30 gr. Fransbr. + 250 gr. Wasser.	20 gr. Glukose in 200 gr. Wasser
	Blutzucker % Urin	Blutzucker % Urin
Vor der Einnahme . . .	0.090 —	0.080 —
10 Min. später . . .	0.095	0.112
20 „ „ . . .	0.108	0.139
30 „ „ . . .	0.118	0.154
40 „ „ . . .	0.120	0.175
50 „ „ . . .	0.131	0.169
60 „ „ . . .	0.116	0.150
	15 Min. — Z.	15 Min. — Z.
	35 Min. — Z.	35 Min 15 cc. 0.7 %
	52 Min. + Z.	—
	—	28 cc. 1.5 %

Dieser Fall gleicht ganz dem vorhergehenden. Die Schwelle ist < 0.131.

Fall 15. J. 38 J. Telegraphenkontrolleur.

Der an Alkoholismus chron. leidende Vater soll nach gewöhnlicher Kost Glykosurie haben.

Pt. hat früher an Dipsomanie gelitten, ist nun 12 Jahre lang abstinert.

Die Glykosurie wurde Februar 1915 gelegentlich einer Untersuchung wegen Ekzem festgestellt. Seitdem ist nach gewöhnlicher Kost ohne Zucker wiederholt Zucker im Urin gefunden, bis zu 0.6 %. Niemals diabetische Symptome.

Pt. ist früher zweimal nach Einnahme von 50 gr. Glukose in 250 gr. Wasser mit folgendem Resultat untersucht.

	1916	1920
Blutzucker % vor der Glukoseeinnahme .	0.088	0.092
¹ / ₂ Stunde später . . .	0.205	0.205
1 „ „ „ . . .	—	0.161
1 ¹ / ₂ „ „ „ normal		0.096

Seit der Probe 1916 hat Pt. Diät eingehalten, hat Zucker und süsse Speisen vermieden und hat die Brotmenge eingeschränkt.

Untersucht ambulant s. Tab. 25.

Tabelle 25. *J. Gewicht 73.2 kg.*

Versuchsdatum	⁴ / ₁₁ 1921	
Einnahme von	73.2 gr. Glukose in 732 gr. Wasser	
	Blutzucker %	Urin.
Vor der Einnahme	0.109	— Z.
¹ / ₄ Stunde später	0.187	—
¹ / ₂ „ „	0.215	—
Vene	0.202	—
³ / ₄ „ „ später	0.195	160 cc. 1.7 %
1 „ „ „	0.139	—
Vene	0.117	—

Versuchsdatum	¹¹ 11 1921	
Einnahme von	73.2 gr. Glukose in	732 gr. Wasser
	Blutzucker	Urin
1 ¹ 1 Stunde später	0.109	288 cc. 0.2
1 ¹ 2 „	0.123	—
1 ³ 1 „	0.099	Z.
2 „	0.075	—
2 ¹ 1 „	0.063	— Z.

Assimilationszahl: ca. 43 Im Ganzen ausgeschieden 3.30 gr. Z.

Die Schwellenbestimmung s. Tab. 26 und 27.

Tabelle 26. *J.*

Versuchsdatum	⁹ 11 1921	
Einnahme von	50 gr. Franzbr. +	250 gr. Wasser
	Blutzucker %	Urin
Vor der Einnahme	0.113	— Z.
10 Min. später	0.132	—
20 „	0.155	27 cc. + Z.
30 „	0.165	—
40 „	0.150	22 cc. 1.7 %
50 „	0.132	—
60 „	0.111	—
75 „	0.102	—
90 „	0.099	—
95 „	—	36 cc. + Z.

Tabelle 27. *J.*

Versuchsdatum	¹¹ 11 1921	
Einnahme von	25 gr. Franzbr. +	250 gr. Wasser
	Blutzucker %	Urin
Vor der Einnahme	0.101	— Z.
7 Min. später	0.101	—
15 „	0.132	— Z.
23 „	0.130	—
30 „	0.127	11 cc. 0.55 %
37 „	0.122	—
45 „	0.125	—
52 „	0.108	—
60 „	0.101	27 cc. + Z (Spur)

Die früher vorgenommenen Proben zeigten eine abnorm starke alimentäre Schwankung. Auch jetzt findet sich bei der Glukoseprobe eine starke Schwankung. Sie ist jedoch von so kurzer Dauer, dass eine Berechnung der Assimilationszahl keine Abweichung von der Norm zeigt. Dagegen ergibt sich bei den beiden Franzbrotproben eine Steigerung, die grösser und langdauernder als bei Normalen ist. Die Schwelle ist < 0.132 .

Versuchsdatum	³¹ 12 1921		¹ 1 1921	
	Einnahme von 167 gr. Franzbr. + 250 gr. Wasser		645 gr. Glukose in 645 gr. Wasser	
	Blutzucker %	Urin	Blutzucker %	Urin
3 Stunden später	0,091	—	0,076	—
3 ¹ / ₄ » »	0,097	—	0,084	—
3 ¹ / ₂ » »	0,098	—	0,081	— Z.
3 ³ / ₄ » »	0,089	—	0,076	—
4 » »	0,085	— Z.	0,081	— Z.

Assimilationszahl: ca. 22. Im Ganzen ausgeschieden 2,53 gr. Z.

Die Schwellenbestimmung geht hervor aus Tab. 29 und 30.

Tabelle 29. C. A. B. A.

Versuchsdatum	²⁰ 12 1921	
	Einnahme von 30 gr. Franzbr. + 250 gr. Wasser	
	Blutzucker %	Urin
Vor der Einnahme	0,083	— Z.
10 Min. später	0,085	—
20 » »	0,098	— Z.
30 » »	0,103	—
40 » »	0,102	— Z.

Es wird nun gegeben 40 gr. Franzbr. + 250 gr. Wasser

10 Min. später	0,096	—
20 » »	0,107	— Z.
30 » »	0,118	—
40 » »	—	— Z.

Tabelle 30. C. A. B. A.

Versuchsdatum	²¹ 12 1921	
	Einnahme von 60 gr. Franzbr. + 250 gr. Wasser	
	Blutzucker %	Urin
Vor der Einnahme	0,089	—
10 Min. später	0,096	—
20 » »	0,111	— Z.
30 » »	0,117	—
40 » »	0,116	—
42 » »	—	+ Z (Spur)
50 » »	0,111	—
63 » »	0,093	— Z.

Es wird nun gegeben 80 gr. Franzbr. + 250 gr. Wasser

Min. später	0,093	—
» »	0,104	— Z.
30 » »	0,115	—
42 » »	0,119	—
43 » »	—	— Z.

Nach diesen Proben muss die Schwellenlage als etwas unter 0.120 angenommen werden.

Am ³/₂ 1922 wird die Probe wiederholt: sie bestätigt die früheren, indem sich jetzt bei einer etwas grösseren Blutzuckersteigerung deutliche Glykosurie ergibt, s. Tab. 31.

Tabelle 31. C. A. B. A.

Versuchsdatum	³ / ₂ 1922	
Einnahme von	20 gr. Glukose in 200 gr. Wasser.	
	Blutzucker %	Urin
Vor der Einnahme	0.082	—
10 Min. später	0.075	—
20 „	0.079	— Z.
30 „	0.092	—
35 „	—	— Z.
Es wird nun gegeben 30 gr. Glukose in 300 gr. Wasser		
2 Min. später	0.110	—
12 „	0.139	—
15 „	—	— Z. (Spur)
22 „	0.138	—
32 „	0.134	—
35 „	—	15 cc. 0.6 %
42 „	0.134	—

Dieser Fall zeigt eine schöne Kombination starker alimentärer Schwankung und niedriger Schwelle.

Fall 17. C. A. A. ⁵/₄ J. Kaufmann.

Der Sohn des Pt. hatte 3 Jahre lang Glykosurie (als Fall 16 beschrieben). Ausserdem leidet vermutlich ein 27-jähriger Neffe an Glykosurie, über deren Art keine näheren Angaben zu erhalten sind.

Pt. hatte früher niemals ernstere Krankheiten. Die Glykosurie wurde 1890 gelegentlich einer Lebensversicherungs-Untersuchung festgestellt. Bei mehreren späteren Untersuchungen enthielt der Urin meist ca. ¹/₂ % Zucker, ein einziges Mal 1.4 %, Pt. hat etwas Diät gehalten, süsse Speisen und Mehlspeisen vermieden. Selbst wenn Pt. Diät hielt, war doch manchmal Zucker im Urin!

Es waren niemals deutliche diabetische Symptome aufgetreten, nur glaubt Pt., dass er vor einigen Jahren recht reichlich gegessen und getrunken hat. Ambulant untersucht s. Tab. 32.

Tabelle 32. C. A. A.

Versuchsdatum	¹⁵ / ₁ 1922	
Einnahme von	50 gr. Franzbr. + 250 gr. Wasser	
	Blutzucker %	Urin
Vor der Einnahme	0.115	— Z.
¹ / ₄ Stunde später	0.134	—
¹ / ₂ „	0.192	—

Versuchsdatum	1922	
Einnahme von	50 gr. Franzbr.	250 gr. Wasser
	Blutzucker	Urin
1. Stunde später	0.170	—
1. „ „	0.114	—
1 ¹ / ₄ „ „	0.119	105 cc. 1.1
1 ¹ / ₂ „ „	0.113	—

Dieser Pt. wurde später von Oberarzt Jacobsen mit folgendem Resultat untersucht.

Am 27. 1. 1922 wurden nüchtern 20 gr. Franzbrot + 250 gr. Wasser verabfolgt.

Blutzucker	vor der Verabfolgung	0.113	Urin.
	10 Min. später	0.127	Z.
	20 „ „	0.114	—
	30 „ „	0.144	—
	35 „ „	—	+ Z. (kräftig.)
	40 „ „	0.143	—

Es scheint somit auch in diesem Fall eine niedrige Schwelle und gleichzeitig eine starke alimentäre Schwankung zu bestehen.

Glykosurien des Übergangstyps sind bisher nur in recht geringer Zahl beschrieben und werden für selten gehalten. Wie die mitgeteilte kleine Zusammenstellung zeigt, ist das jedoch nicht der Fall; dass sie nicht häufiger konstatiert werden, beruht wohl darauf, dass einige wegen fehlender Schwellenbestimmung als zyklische Glykosurien diabetischen Typs aufgefasst wurden.

In einer früheren Arbeit in der Ugeskrift for Læger No. 33 1921, wo ich den Fall 12 beschrieben habe, habe ich diskutiert, wie diese Übergangsfälle aufgefasst werden sollten. Es liegen 2 Möglichkeiten vor: entweder besteht ein kausaler Zusammenhang zwischen der diabetischen und der renalen Komponente oder der Typus kommt durch ein zufälliges Zusammentreffen dieser vor. Ich schloss mich damals der letzteren Anschauung an, aber sprach aus, dass man event. diese Auffassung revidieren müsse, sobald es sich zeigen sollte, dass ein solches Zusammentreffen ein häufig vorkommendes Fänomen ist. Die mitgeteilten Beobachtungen scheinen nun zu zeigen, dass das faktisch der Fall ist. Man darf jedoch nicht übersehen, dass eine auf zufällig entdeckte Fälle aufgebaute Statistik notwendigerweise ein ganz falsches Bild von der Häufigkeit geben muss, womit die verschiedenen Typen auftreten. Die Chance dafür, dass ein Individuum nach einer Mahlzeit Glykosurie bekommt, wird nämlich vielmals grösser sein, wenn gleichzeitig eine abnorm grosse alimentäre Schwankung und eine niedrige Schwelle vorliegt, als wenn nur einer dieser Umstände vorhanden ist, aber im selben Masse werden auch die Chancen für die Aufdeckung der Glykosurie durch eine zufällige Untersuchung vermehrt sein. Ein korrektes Bild der Häufigkeit der verschiedenen Typen kann man nur durch systematische Untersuchung an einem grossen Material erhalten.

Die oben mitgeteilte Beobachtung von Übergangsfällen bei Vater und Sohn ist ein recht wichtiges Argument für die Annahme einer kausalen Verbindung zwischen den 2 Komponenten, die diese Fälle zusammensetzen.

Die Diagnose der Übergangsfälle kann nur durch die Blutzuckeruntersuchung gestellt werden. Namentlich ist es ohne sie unmöglich, die Übergangsfälle von den rein renalen Glykosurien zu trennen.

Infolge der wenig zahlreichen Beobachtungen weiss man über den klinischen Verlauf nichts Sicheres. Die bisher beobachteten Fälle deuten jedoch entschieden auf einen benignen Verlauf; ich selbst habe jetzt 4 Fälle mit einer Observationszeit von mehr als 5 Jahren gesehen, nämlich von 7, 8, 23 und 32 Jahren.

F. Transitorische Glykosurien.

Fall 18. B. N. 5 J. Arzt Sohn.

Keine familiäre Disposition zu Diabetes mellitus. Früher gesund.

Vor ca. $\frac{3}{4}$ Jahren fiel auf, dass Pt. etwas müde war und ziemlich viel Wasser trank. Bei der Urinuntersuchung fand sich schwache Zuckerreaktion. Bei wiederholten Untersuchungen in der Folgezeit fand sich mehrmals + Z. einige Male stärkere Reaktion (roter Bodensatz bei der Fehlingschen Probe). Bei mehreren Proben konnte jedoch keine Gärung erzielt werden.

Pt. wurde nun auf leichte Diabetesdiät gesetzt. Dabei schwand die Zuckerreaktion und die oben genannten Symptome verloren sich.

Ambulant untersucht s. Tab. 33.

Tabelle 33. *B. N. Gewicht 21.8 kg.*

Versuchsdatum	s. 1921	
Einnahme von	21.8 gr. Glukose in	218 gr. Wasser
	Blutzucker %	Urin.
Vor der Einnahme	0.087	—
$\frac{1}{4}$ Stunde später	0.171	—
$\frac{1}{2}$ „ „	0.145	—
Vene	0.128	—
$\frac{3}{4}$ „ „ später	0.108	— Z.
1 „ „ „	0.098	—
$1\frac{1}{4}$ „ „ „	0.106	—
$1\frac{1}{2}$ „ „ „	0.077	— Z.
$1\frac{3}{4}$ „ „ „	0.085	—
2 „ „ „	0.074	—
$2\frac{1}{4}$ „ „ „	0.072	—
$2\frac{1}{2}$ „ „ „	0.082	— Z.
Assimilationszahl: ca. 69.		

Nach dieser Untersuchung wurde Pt. auf volle Kost gesetzt. Bei zahlreichen, anfangs täglichen, später einmal wöchentlichen Unter-

suchungen fand sich niemals Zucker im Urin. Pt. hat sich seitdem völlig wohl befunden, hat speziell niemals Durst oder Müdigkeit verspürt.

Fall 19. K. E. B. 13 J. Arzt-Sohn. Aufgen. ⁹ 1 1922.

Keine familiäre Disposition zu Diabetes mellitus. Beide Eltern hatten an Tub.pulm. gelitten, sind aber jetzt gesund.

Pt. hat die gewöhnlichen Kinderkrankheiten gehabt. Nach Diphtherie im Alter von 3 Jahren 10 Wochen lang nieren- und herzkrank. Ausserdem hat er als Kind an Calvé-Perthes'scher Krankheit, Lungenentzündung und Otitis sowie Drüsen am Hals gelitten. Während der ganzen Kindheit viel kränklich.

Die letzten 4 Monate vor der Aufnahme von neuem an Kopfschmerzen, Müdigkeit und Gewichtsstillstand erkrankt. Vor 3 Wochen eine leichte Parotitis-erkrankung.

Am ¹ 1 1922 wurde Glykosurie festgestellt. Pt. hatte den Tag ungewöhnlich viel süsse Sachen gegessen. Die Kost hatte bestanden aus:

⁸ ¹ 2 Morgens: Kakao (stark gesüsst), Franzbrot.

¹¹ ¹ 2 Frühstück: Bratwurst mit gebackenen Kartoffeln, hierzu reichlich Eingemachtes, ausserdem ¹ 2 Flasche Malzbier.

Am Nachmittag reichlich Chokolade, Marzipan etc. Ausserdem ¹ 2 Fl. Malzbier.

⁶ ¹ 2 Mittagsmahlzeit: Süsse Suppe mit eingemachten Birnen, Filet, hierzu reichlich Eingemachtes. Kuchentuten mit Schlagsahne.

9: Kaffee mit vielen süssen Kuchen.

10: Urin + Z (2.3 % mit Roberts Methode).

In der Urinprobe um 11 Uhr sowie am nächsten Morgen fand sich schwache Reduktion der Fehlingschen Lösung.

Untersuchung s. Tab. 34 und 35.

Tabelle 34. K. E. B.

Versuchsdatum	⁹ 1 1922	
Einnahme von	50 gr. Franzbr. + 250 gr. Wasser.	
	Blutzucker %	Urin
Vor der Einnahme	{ 0.093 } { 0.109 ¹ }	— Z.
¹ ⁴ Stunde später	0.144	—
¹ ² „ „	0.144	— Z.
³ ⁴ „ „	0.111	—
1 „ „	0.101	—
¹ ¹ ⁴ „ „	0.093	Z.
¹ ¹ ² „ „	0.091	—
¹ ³ ⁴ „ „	0.088	—
2 „ „	0.084	— Z.

¹ Nach der ersten Blutentnahme bekam Pt. Übelfinden mit Neigung zu Schwindelgefühl, die zweite Blutprobe wurde 15 Min. später genommen.

Tabelle 35. K. E. B. Gewicht 33.4 (33.8) kg.

Versuchsdatum Einnahme von	10. 1. 1922		14. 1. 1922	
	33.4 gr. Glykose in 334 gr. Wasser		33.8 gr. Glukose in 338 gr. Wasser	
	Blutzucker %	Urin	Blutzucker %	Urin
Vor der Einnahme . . .	0.095	—	0.098	—
1 1/2 Stunde später . . .	0.160	—	0.115	—
1 2 „ „ . . .	0.141	—	0.164	—
„ „ Vene . . .	0.121	—	—	—
3 4 „ später . . .	0.110	— Z.	0.187	— Z.
1 „ „ . . .	0.101	—	0.179	—
„ „ Vene . . .	0.095	—	—	—
1 1/2 „ später . . .	0.101	—	0.152	—
1 1/2 „ „ . . .	0.127	— Z.	0.125	— Z.
1 3/4 „ „ . . .	0.108	—	0.102	—
2 „ „ . . .	0.084	—	0.084	—
2 1/4 „ „ . . .	—	—	0.071	— Z.
2 1/2 „ „ . . .	—	— Z.	—	—
Assimilationszahl: ca. 75.			Assimilationszahl: ca. 40.	

Während des Aufenthalts im Krankenhaus konnte niemals Glykosurie nachgewiesen werden.

Die Funktionsprüfung scheint mir in diesen beiden Fällen von grosser Bedeutung gewesen zu sein. In beiden Fällen handelte es sich um Arzt-Kinder, bei denen der Nachweis der Glykosurie, wie leicht verständlich, die Eltern sehr alarmiert hatte. Ohne Serienuntersuchung wären die Fälle schwer zu beurteilen gewesen, weil die Glykosurie sich nur vorübergehend nachweisen liess, ferner, weil im ersten Fall die Ursache der gefundenen Urinreduktion im Ganzen zweifelhaft sein musste, da eine Gährungsprobe wiederholt negatives Resultat ergab, im zweiten Fall, weil die Anamnese darauf hindeuten konnte, dass möglicherweise nur eine physiologische alimentäre Glykosurie vorlag. Die Funktionsprüfung zeigt nun in beiden Fällen Verhältnisse, die weder in Bezug auf die alimentäre Steigerung noch in Bezug auf die Schwelle sich von der Norm unterscheiden. In Übereinstimmung hiemit kann später, selbst bei voller Kost, bei keinen von ihnen Glykosurie nachgewiesen werden. (Dagegen wurde in Fall 19 ca. 1 1/2 Monat später wieder Zucker im Urin gefunden, nachdem Pt. süsse Früchte gegessen hatte.) Es scheint somit möglich, durch die Funktionsprüfungen solche transitorische Glykosurien von den auf einem mehr permanenten pathologischen Zustand beruhenden abzugrenzen.

Fall 20. N. N. 31 J.

Eine Tante mütterlicherseits und deren beide Töchter leiden an schweren Diabetes. Pt. hat früher nie ernstere Krankheiten gehabt.

Vor 2 1/2 Jahren wurde einige Male Glykosurie nach reichlichem Honiggenuss konstatiert. Die letzten 3 1/4 Jahre war Pt. infolge Fa-

milienverhältnisse stark deprimiert. Er hat in dieser Zeit grosse Morphium-Mengen, bis zu 60 cgr. täglich gebraucht.

Niemals diabetische Symptome.

Die objektive Untersuchung zeigt ausser zahlreichen Infiltraten und Injektionsstichen nichts Besonderes.

Am ¹¹/₁ 1922 zeigt sich nach dem Genuss von ¹/₂ Pfd. Konfekt ¹/₂ % Z. im Urin.

Während des Aufenthalts im Krankenhaus wurde eine allmähliche Morphiumentwöhnung vorgenommen. Am Tage vor der Untersuchung wurde ⁴/₁ ²/₂ cgr. Morphium gegeben. Unmittelbar vor ihr werden ¹/₁ ²/₂ cgr. gegeben.

Untersuchung s. Tab. 36.

Tabelle 36. N. N. Gewicht 55 kg.

Versuchsdatum Einnahme von	²⁵ / ₁ 1922	
	55 gr. Glukose in 555 gr. Wasser	Urin
	Blutzucker %	
Vor der Einnahme	0,089	— Z.
¹ / ₄ Stunde später	0,121	—
¹ / ₂ „ „	0,169	— Z.
Vene	0,114	—
³ / ₄ „ „ später	0,167	—
1 „ „ „	0,146	—
Vene	0,130	—
¹ / ₁ „ „ „ später	0,134	— Z.
¹ / ₂ „ „ „ „	0,130	—
¹ / ₃ „ „ „ „	0,134	—
2 „ „ „ „	0,119	—
² / ₁ „ „ „ „	0,117	— Z.

Assimilationszahl: ca. 32.

Während des Aufenthalts im Krankenhaus (17 Tage) fand sich trotz sorgfältiger Untersuchung isolierter Urinportionen und trotz uneingeschränkter Diät niemals Glykosurie. Nach der Anamnese konnte man sich denken, dass es sich nur um eine physiologische alimentäre Glykosurie handelte. Die Funktionsprüfung zeigt keine sicheren Abweichungen von der Norm. Die Assimilationszahl ist doch recht niedrig, und dies in Verbindung mit der starken diabetischen Disposition bedingt, dass man diesem Fall gegenüber eine etwas reserviertere Haltung einnehmen muss. Er muss vielleicht eher als ein wenig ausgesprochener Fall zyklischer Glykosurie diabetischen Typs aufgefasst werden. Die Beurteilung wird jedoch durch die gleichzeitig bestehende Intoxication mit Morphium erschwert, die ihrerseits auch Anlass zu einer Hyperglykämie werden kann.

Für den, der sich nicht speziell mit diesen leichten Glykosurien beschäftigt hat, könnte es vielleicht scheinen, als ob die moderne Diabetesforschung mit ihrer Aufstellung zahlreicher verschiedenen

Typen von Glykosurie nur dazu beigetragen hat, unsere diagnostische Schwierigkeiten zu vermehren.

Man muss jedoch im Auge behalten, dass diese Untersuchungen das klassische Diabetesbild in keiner Weise angreifen. Findet man bei einem Patienten Glykosurie und deutliche Diabetessymptome, so wird man genau wie früher die Diagnose Diabetes mellitus ohne Blutzuckerbestimmungen und Funktionsprüfungen stellen können. Diese haben ihre grosse Bedeutung in den zahlreichen Fällen, wo man früher ganz unsicher war, ohne weiter zu kommen als zu der rein symptomatischen Diagnose: Glykosurie.

Es ist kaum zu erwarten, dass die im Lauf der wenigen Jahre, wo Blutzuckeruntersuchungen systematisch betrieben werden, erreichten Resultate in Zukunft in allen Punkten unerschüttert bleiben werden, aber sie haben ihre grosse Bedeutung dadurch, dass sie uns zeigen, wo die Probleme liegen und uns so die Richtlinien für die Forschung der Zukunft geben.

Resumé.

1) Es werden 17 Fälle leichter Glykosurie beschrieben: Glykosurie ohne diabetische Symptome. Bei diesen wurden umfassende Blutzuckeruntersuchungen mit Bestimmung der Werte bei nüchternem Magen, der alimentären Schwankung sowie des Schwellenwerts vorgenommen.

2) Die Fälle werden auf 3 Hauptgruppen zurückgeführt, die diabetische, die renale sowie eine Übergangsform, die die charakteristischen Merkmale der beiden ersten Gruppen zeigt. Von diesem Typ werden 7 Fälle mitgeteilt.

3) Es werden ausserdem einige Fälle transitorischer Glykosurie beschrieben, wo die Funktionsprüfungen völlig normale Verhältnisse ergeben, und wo man deshalb nicht die Existenz einer Stoffwechsel- oder Nierenanomalie annehmen kann.

4) Die Untersuchungen stützen die Annahme der Benignität der renalen Glykosurien. Ebenso scheinen die Übergangsformen benigne zu sein.

Die zyklische Glykosurie diabetischen Typs hat bei Behandlung eine gute Prognose. Ob Fälle dieser Art ohne Behandlung Progressionstendenz haben, kann nicht mit Sicherheit entschieden werden.

Zum Schluss sage ich meinem Chef, Oberarzt Jacobsen, meinen Dank für die Überlassung dieser Fälle zur Veröffentlichung und für sein Interesse und seine Hilfe bei der Arbeit.

Literatur.

ERIK BEGRUP: Et Tilfælde af Diabetes. Ugeskrift for Læger. 1916. K. FABER & A. NØRGAARD: 2 Tilfælde af kronisk renal Glykosuri. Bibliothek for Læger. 1920. K. FABER & A. NØRGAARD: Tærskelværdier hos Diabetikere bestemt under Faste. Bibl. for Læger. 1920. K. FABER & A. NØRGAARD: Cyklisk Glykosuri af renal Type. Bibl. for Læger. 1921. CHR. GRAM: Glykosuria, Diabetes renalis. Hospitalstidende 1915. AAGE TH. B. JACOBSEN: Undersøgelser over forskellige Fødemidlers Indflydelse paa Blodsukkeret hos normale, Diabetikere og gravide. Hospitalstid. 1913. AAGE TH. B. JACOBSEN: Undersøgelser over Blodsukkerindholdet hos normale og ved Diabetes mellitus. Disputats 1917. AAGE TH. B. JACOBSEN: Forhandlingerne ved 9ende nordiske Congres for indre Medicin. København 1919. AAGE TH. B. JACOBSEN: Jydsk medicinsk Selskabs Forhandlinger. Hospitalstid. 1922. H. C. HAGEDØRN: Undersøgelser vedrørende Blodsukkerregulationen hos Mennesket. Disputats 1921. H. C. HAGEDØRN: Om Blodsukkerprocenten i Vena mediana cubiti. Ugeskrift for Læger. 1920. H. C. HAGEDØRN: Om Tærskelværdien for Glykosuri. Ugeskrift for Læger. 1919. EJNAR JARLØV & SVEN KRAUNSOE: Familiar renal Glykosuri. Hospitalstid. 1918. FRODE RYDGAARD: Nogle Bemærkninger om Blodsukkerbestemmelsernes Teknik og nogle Iagttagelser over Blodsukkerets Forhold ved lette Glykosurier. Ugeskrift for Læger 1916. SALOMON: Über den Diabetes innocens der Jugendlichen, zugleich ein Beitrag zur Frage des renalen Diabetes. Deutsche med. Wochenschr. 1914. SALOMON: Weitere Erfahrungen über Diabetes innocens. Wiener klin. Wochenschr. 1919. JOSLIN: Treatment of Diabetes mellitus. 1917. V. NOORDEN: Die Zuckerkrankheit 1917. M. LAURITZEN: Blodsukkerbestemmelser hos Diabetikere og deres kliniske Betydning. Ugeskrift for Læger 1915. BRUGSCH & DRESEL: Renale hereditäre Glykosurie. Medicin. Klinik. 1919. J. E. HOLST: Et Tilfælde af Glykosuri af kombineret Natur. Ugeskrift for Læger. 1921. J. E. HOLST: Studier over den alimentære Glykosuri. Ugeskr. for Læger. 1922.

Über familiäre und konstitutionelle Polycythaemia rubra.

Von

Prof. HANS CURSCHMANN.

Während man sich in der Frage der Pathogenese der essentiellen Polycythaemia rubra heute zumeist dahin geeinigt hat, eine primäre Funktionsteigerung der blutbildenden Organe anzunehmen, (für die das fast regelmässige Auftreten unreifer Erythrozytenformen im Blut und rotes hyperplastisches Knochenmark sprechen), harrt die Frage nach der *Ätiologie* der VAQUEZ'schen Krankheit immer noch einer befriedigenden Beantwortung.

Welches Agens diese Hyperfunktion der erythropoetischen Organe veranlasst, ist völlig unklar, ob es exogenen oder endogenen Ursprungs ist, ganz ungewiss. Es hat nicht an Stimmen gefehlt, die irgendwelche dem angeblichen Krankheitsbeginn kurz vorausgehende Noxen, akute oder chronische Infektionen (z. B. die Lues), Traumen oder Intoxikationen beschuldigten; andere Autoren glaubten in einer enterogenen Autointoxikation, die ja auch für die Ätiologie der perniziösen Anämie herhalten muss, die Lösung der Frage gefunden zu haben; sicher zu Unrecht, denn gerade Störungen der Magen- und Darmfunktion gehören ohne Zweifel zu den seltenen und uncharakteristischen Symptomen des Leidens.

Bei unsrer völligen Unkenntnis über die etwaige exogene Verursachung des Leidens sollte es eigentlich nahe liegen, die Hauptfaktor der Ätiologie in endogenen Momenten, also in der *konstitutionellen Anlage* zu suchen.

Ich¹ glaube, der erste gewesen zu sein, der — vor einer Reihe von Jahren — den Gedanken von der vorzugsweise *konstitutionellen* Verankerung mancher Fälle von Hyperglobulie auf Grund einer eigenen Beobachtung ausgesprochen hat. Es ist auffallend, dass die konstitutionelle Bedingtheit in ihrer zweifellosen Bedeutung nicht auch anderen Autoren aufgefallen ist. Aber die Hauptarbeiten über die Polycythämie von VAQUEZ, SENATOR, GAISBÖCK und MOSSE und die führenden Lehr- und Handbücher der Blutkrankheiten (GRAWITZ, NAEGELI, HIRSCHFELD, MORAWITZ u. a.) schweigen über diesen Punkt. Zwar erwähnt NICHANIN eine 20jährige Patientin mit Polycythämie, deren Mutter und Schwester an derselben Krankheit zu leiden schienen, und glaubt, eine hereditäre Disposition annehmen zu können; man zweifelte den Fall aber an, weil bei ihm noch eine Nephritis festgestellt worden war. Auch MOEWES² berichtete (1913) über einen Patienten, dessen Mutter ebenfalls an Cyanose und Milzvergrößerung litt: eine primäre Hyperglobulie durch Funktionstörung des erythroblastischen Gewebes wurde von MOEWES angenommen und diese Diagnose durch SENATOR, der den Fall ebenfalls untersuchte, bestätigt; die Frage der Vererbung und der Bedeutung des konstitutionellen Faktors wurde dabei aber nicht einmal gestreift.

Schon einige Jahre bevor ich dann zuerst literarisch auf dies bedeutsame ätiologische Moment hinwies, wurde (1913) meine Aufmerksamkeit auf diese Frage gelenkt durch folgende Beobachtung: es handelte sich um einen 33jährigen jüdischen Kornhändler R. mit der typischen blauroten Verfärbung des Gesichts, des Halses, der Hände und Füße, Hypertonie des Blutdrucks, Steigerung der Erythrocytenzahl auf 7.530.000 und des Hämoglobins auf 124 %, enormer Neigung zu Blutungen (Pat. verblutete fast nach Venenpunktion!) und heftigen und typischen subjektiven Symptomen (Klopfen, Druck, Schmerz im Kopf, Schwindel usw.); Milztumor und Albuminurie fehlten. Es bestand aber *Fettleibigkeit*. *Die Blaurotfarbe des Gesichts bestand seit der Jugend*. Der Vater, sowie ein Bruder und eine Schwester sollen die *gleiche schwere Verfärbung* der Haut, die gleichen Kongestionen und eine ähnliche Neigung zu Blutungen gezeigt haben; auch bezüglich des plethorischen Habitus und der Fettleibigkeit soll unser Patient diesen eben erwähnten Blutsverwandten sehr ähneln.

¹ Med. Klinik. 1917. Nr. 2.

² Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1913. Bd. III.

Einer genaueren Beobachtung entzog sich der Patient; deshalb habe ich ihn in meiner ersten Arbeit auch noch nicht erwähnt.

In dem Falle, anlässlich dessen ich zuerst die Bedeutung des Konstitutionellen Moments für die Ätiologie betonte, handelte es sich um einen Feldwebellieutenant, der seine klassische Hyperglobulie (Hämoglobin 130—140 ‰, Erythrocyten 7,400,000, Leukozyten 4,500, Milztumor, Anisocytose, Polychromasie, Erythroblasten) einerseits auf die Kälteeinwirkungen des Krieges, andererseits auf eine 2 Jahre zuvor erworbene Lues zurückführen wollte. Es liess sich aber feststellen, dass die *blauröte Verfärbung* des Gesichts und der Hände, sowie einige subjektive Symptome *bereits in früher Kindheit* bestanden hatten. Familiäre Fälle des Leidens waren bei diesen Kranken anscheinend nicht vorgekommen. Ich machte auf Grund dieser Beobachtung auf die konstitutionelle Verankerung der Polycythämie aufmerksam und setzte sie in direkte Analogie zu der in vielen Fällen ebenfalls nachweisbaren konstitutionellen Grundlage ihres nosologischen Gegenteils, der perniziösen Anämie. Gleichzeitig wies ich darauf hin, wie durch eine derartige Auffassung der Wert etwaiger exogener, später eintretender Noxen in ätiologischer Beziehung vermindert würde; ein Umstand, der sowohl in therapeutischer, als forensischer Beziehung von Wichtigkeit ist.

Weiteres Material, das darauf hinwies, die primäre Polycythämie als Produkt einer vererbaren Konstitutionsanomalie aufzufassen, erbrachte später ENGELKING in seinen beiden Arbeiten über »familiäre Polycythämie und die dabei beobachteten Augenveränderungen« und »Polycythämie als vererbare Störung der inneren Sekretion«.¹ Er berichtet über eine Familie, in der dies Krankheitsbild in drei Generationen auftrat. 5 Geschwister zeigten das typische Krankheitsbild mit hochgradigen Veränderungen des Blutes. Auffallend war, dass die Krankheit hier das jugendliche Alter besonders bevorzugte. Das älteste Kind soll bereits mit 5 Jahren cyanotisch gewesen sein; die Mutter zeigte die ersten groben Beschwerden in den Pubertätsjahren.

Das Auftreten des Leidens in früher Kindheit in den Fällen von ENGELKING stimmt durchaus zu meiner oben mitgeteilten Beobachtung und Auffassung; sie wird vermutlich, wenn man anamnestisch danach sucht, sich als häufiger erweisen, als man bisher annahm. Dasselbe gilt von dem familiären Charakter

¹ Klin. Monatsblätter f. Augenheilk., S. 645, und Deutsch. Med. Wochenschrift, S. 1141.

seiner Fälle, der ebenfalls dem familiären Auftreten der Polycythaemie in meinem eingangs mitgeteilten Fall entsprach.

Die Feststellungen ENGELKINGS, dem meine Mitteilung scheinbar entgangen war, waren darum für mich von besonderem Interesse, weil ich in meiner Poliklinik und Klinik seit längerer Zeit zwei weitere Fälle von Polycythaemie verschiedener Grade beobachtete, in denen ebenfalls der familiäre und konstitutionelle Charakter des Leidens besonders deutlich hervortrat. Ich lasse ihre Krankengeschichten kurz folgen.

In dem ersten Fall handelt es sich um eine Frau von 55 Jahren.

Familienanamnese: Vater an Lungenentzündung, Mutter angeblich an einer Staroperation gestorben. Ein Bruder und vier Schwestern leben und sind gesund. Zwei Schwestern sind tot; die eine starb an einem Herzleiden, die andere an einer Rose. Als Kind hatte Patientin Maser. *Mit 9 Jahren fühlte sie sich zum ersten Mal kränzlich.* Der Appetit war schlecht und öfter hatte sie Kopfschmerzen. Trotzdem hatte sie immer eine *hochrote, gesunde Farbe*, die noch mehr hervortrat, wenn es draussen kalt war. Mit 13 Jahren begann die Regel, die zwar immer regelmässig, doch sehr stark gewesen ist. In den folgenden Jahren ist in ihrem Leiden auch keine wesentliche Besserung eingetreten. Zu den Kopfschmerzen kamen noch Beschwerden im Leib, und öftere Blutungen aus der Nase, die mit einer gewissen Regelmässigkeit jede Woche stark aufgetreten sind, hinzu. Mit 43 Jahren trat die Menopause ein. Von diesem Zeitpunkt an bis zum 46 Lebensjahr sollen die Kopfschmerzen sehr oft und stark aufgetreten sein. Deswegen trank sie Marienbader- und Kissinger Brunnen, der ihr Linderung brachte. Begleitet waren diese Kopfschmerzen von so starkem Nasenbluten, dass sie den Arzt aufsuchen musste, der erweiterte Venen feststellte. Auf elektrische Behandlung hin trat eine wesentliche Besserung ein. Seitdem hatte die Nase nur sehr selten und dann nur tropfenweise geblutet, dafür aber traten starke Blutungen dann auf, wenn sich unsere Kranke einen Zahn ziehen liess. Oft musste tamponiert werden, weil das Blut nicht stehen wollte. 1917 wurden sämtliche Zähne im Ober- und Unterkiefer lose und mussten herausgeholt werden. Seit einem halben Jahren verspürte unsere Patientin öfter Schmerzen im Leib; sie waren aber nicht so stark, dass sie sich deswegen ernstlich krank fühlte, nur dass sie in den letzten Tagen so stark abnahm, beunruhigte sie. Am ¹⁹s 1921 erfolgte ihre Aufnahme in die Universitätsklinik.

Status: Über 1.70 m grosse Patientin mit intensiv bläulich gerötetem Gesicht; die einzelnen kleinen Venen auf den Wangen deutlich blaurot verfärbt. Kinn, besonders stark die Ohren, Lippen fast blaurot. Sichtbare Schleimhäute ziemlich stark, aber nicht auffallend durchblutet. Zunge wird gerade herausgestreckt, ist nicht gerötet, zeigt deutlich einzelne intensiv gerötete Papillen. Hintere

Rachenwand stark gerötet. Zähne in defektem Zustande. Ober- und Unterkieferprothese. Hals nicht verbreitert, zeigt keine Drüsen, keine Narben. Schilddrüse deutlich palpabel, aber nicht direkt vergrößert. Thorax gut gewölbt, Ausdehnungsfähigkeit gut. Mammä gut entwickelt. Abdominalatmung. Über den Lungen Atemgeräusch vesikulär, verschärft. Wirbelsäule gerade, nirgends Druckempfindlichkeit, kein Succussionsschmerz. Herzgrenzen nicht verbreitert, Töne laut und voll. Zweiter Pulmonalton etwas verstärkt gegen Aortenton, der auffallend leise ist. Puls mässig gespannt und gefüllt regelmässig und gleichmässig. Deutliche periphere Pulsation. Blutdruck 130 zu 92 mm Hg.

Leib: Bei Betrachtung des Leibes fällt auf, dass die linke Hälfte stärker vorgewölbt ist als die rechte. Bei der Inspiration merkt man deutlich Bewegung eines linksseitigen Tumors, der bei der Palpation sich als die Milz herausstellt. Sie überragt fünffingerbreit den Rippenbogen, geht bis zur Nabelhöhe und reicht zwischen Processus xiphoideus und Nabel bis einen fingerbreit an die Mittellinie. Der Rand ist scharf. Die Oberfläche nicht schmerzhaft und glatt. Die Leber überragt einen Finger breit neben der Mittellinie den Rippenbogen. Der Leib ist nirgends druckempfindlich und schmerzhaft. Keine Inguinaldrüsen fühlbar, Patellarreflexe mittelstark, Achillessehnenreflexe mittelstark.

Die ganze Haut des Körpers, insbesondere der Beine, der Arme, aber auch der Brust ist leicht zyanotisch verfärbt. An den Beinen sieht man stärkere blaue Venenzeichnung. Die Hände sind geschwollen, blau und fühlen sich kalt an.

Blutbefund der Poliklinik vom 19. 8. 21.

Hb.: 138 %—172 %.

Erythr.: 9,725,000.

Leukoz.: 10,800.

Färbeindex: 0.88.

Mässige Aniso- und Poecilocytose, geringe Polychromasie; vereinzelte Normoblasten.

Polym. neutroph.: 83 %.

Lymph.: 12 %.

Eosinoph.: 5 %.

Viskosität des Blutes 10.8, des Serums 1.7.

Refrakt. des Serums 6.658 %.

Gerinnungszeit: Beginn nach 2 Minuten; Ende nach der 8. Minute.

Urin: Alb. +. Sa. —.

Sediment: Leukoz. vereinzelt Plattenepithelien.

Auf die Anfrage, ob ihre Krankheit sich in ihrer Familie wiederholt hat, weiss unsere Kranke mit Bestimmtheit anzugeben, dass auch ihre Mutter unter denselben Erscheinungen zu leiden hatte. Die Röte im Gesicht, die auch sie bis in ihre Schulzeit zurückführen konnte, die Leibschmerzen, die Kopfschmerzen, das alles hätte sie auch gehabt. Mit 55 Jahren wäre sie sehr nervös geworden. Kopf und Hände hätten dauernd gezittert.

Ferner hatte auch die eine *Schwester*, die vor 6 Wochen an Rose gestorben ist, ebenfalls einen roten Kopf gehabt. Allerdings waren die Kopfschmerzen und die sonstigen Beschwerden nicht so stark aufgetreten. Dafür hatte sie aber wiederholt Menstruationsstörungen gehabt, die sie sich nicht erklären konnte.

Auch der 17-jährige *Sohn* unserer Patientin ist angeblich seit dem 8. Lebensjahr auffallend rot im Gesicht und an den Händen. Er soll ziemlich schwächlich sein und öfter an Kopfschmerzen leiden.

Patientin wird durchschnittlich jeden 2. Tag Röntgenbestrahlt, die Röhrenknochen abwechselnd, zum Schluss die Milz.

Die Blutuntersuchungen im Laufe ihrer Behandlung zeigen folgendes Ergebnis:

	23.	24.	25.	27.	2.	6.
Haemoglobin nach Sahli . . .	139—173	139—173	126—157	131—163	125—156	126—156
Index	1	1	0,9	1	0,9	1
Erythr.	8,584,000	8,600,000	8,772,000	8,240,000	8,400,000	7,430,000
Leukozyt.	20,280	20,060	16,940	21,300	8,330	11,688
Neutr. Pol.	87 %	72,5 %	90 %	79,5	81,33 %	9,15 %
Eosin.	1,5 %	2 %	3	4 %	2 %	
Überg. Zell.	1 %	0,5 %	—	1,5	2,66 %	1,5 %
Mastzell	2 %	5	0,5 %	1,5 %	0,66 %	—
Promyelozyt.	0,5 %	0,5 %	—	0,5 %	—	
Metamyelozyt.	1,5	3 %	1,5 %	2 %	0,66 %	—
Normoblast.	1	1 %	1 %	1 %	1 %	1,5 %
Lymphozyt.	6	11,5	3 %	9,5 %	12	4 %

Urinbefund:

Vom ²² s einschliessl. Sediment: Leukozyt. u. Erythr.

²¹ s Alb. + (Esb. ¹/₂ %). — Sa. — Urobil.

Vom ²⁵ s einschliessl. Sediment: Leukozyt. u. verfettete Epithelien.

²⁹ s Alb. + (Esb. ¹/₄ %). — Sa. — Urobil.

Am ⁷ u 21. Entlassung, ziemlich gebessert. Die subjektive Besserung hat angehalten.

Es handelte sich demnach um ein klassisches Beispiel von Polycythaemie rubra und zwar des Weintraud'schen Typus, der Hyperglobulie mit Milztumor; es bestand zwar eine Mitbeteiligung der Nieren, aber keine Hypertonie des Blutdrucks.

Besonders hervorzuheben ist, 1) dass die typische Rotfärbung der Haut mit Kopfweh, Nasenbluten und andern Beschwerden bereits in der Kindheit bestanden, dass aber die eigentliche subjektive schwere Erkrankung erst mit der Menopause einsetzte; 2) dass gleichartige Blaurotfärbungen der Haut sowohl bei der Mutter und Schwester, als auch bei einem Sohn, also in drei Generationen vorkamen; dass aber bei den anderen genannten

Familienmitgliedern sich die Konstitutionsanomalie mehr als »Schönheitsfehler«, nicht eigentlich als Krankheit äusserte.

Ganz Ähnliches finden wir in dem nun folgenden Fall.

Fall II. T. Friseur, 22 Jahre alt. Beide Eltern leben und sind gesund. Seine einzige Schwester lebt und hat zwei gesunde Kinder zur Welt gebracht. T. hatte als Kind Masern. Er weiss sich ganz genau darauf zu entsinnen, dass er schon in den *ersten Jahren seiner Schulzeit sehr rot* ausgesehen hat. Die Rötung wurde intensiver, wenn er sich auch nur ein wenig aufregte. In der letzten Zeit zeigte sich diese Verfärbung auch auf der Brust. Die Kopfschmerzen über die T. klagt, sind auch schon früher aufgetreten, nur mit dem Unterschied, dass sie sich damals mit einer gewissen Regelmässigkeit bemerkbar machten, während das jetzt weniger der Fall sein soll. Dafür hat er jetzt mehr nervöse Beschwerden. Er regt sich schnell auf, ihm wird oft schwarz vor den Augen und er droht zu fallen. Nach einer Auseinandersetzung in seiner Familie ist Patient angeblich ohnmächtig zusammengefallen. Seitdem treten oft *Blutungen* aus Nase und Zahnfleisch auf, die in letzter Zeit ziemlich erheblich sein sollen.

Im Jahre 1919 verspürte T. Stiche in der Brust. Er hatte starken Husten, viel Auswurf und häufige Nachtschweisse. Er ging in die Poliklinik, wo eine leichte The. pulmonum festgestellt worden ist. Bei dieser Untersuchung fiel die rotblaue Farbe des Patienten auf. Man untersuchte das Blut und fand: Haemoglobin 112 % rote Blutkörperchen 6.700.000; weisse Blutkörperchen 9.100; mikroskopische Veränderungen fehlen.

Milz perkutorisch etwas vergrössert, nicht palpabel bis zum Rippenbogen reichend 17: 9¹/₂ cm.

Blutdruck: ¹³⁰/₈₀ so. Gesicht und Hände rot.

Hinsichtlich seiner Brustbeschwerden fühlt sich Patient jetzt viel wohler. Die Nachtschweisse haben auch nachgelassen, nur mit seiner Nervosität ist es nicht besser geworden. Die Schwindelanfälle sind dieselben geblieben. Von Seiten des Magens treten jetzt auch verschiedene Beschwerden auf, wie Appetitlosigkeit und starke Neigung zum Erbrechen. Übrigens ist Patient zur Zeit seit langem voll arbeitsfähig und gilt nicht als krank. Wie aus den Angaben unseres Kranken hervorgeht, ist mit einer gewissen Sicherheit anzunehmen, dass *dieselbe Erkrankung* schon bei seiner *Grossmutter* und seiner *einzigen Schwester* vorgelegen hat. Die Schwester war, soweit sich Patient ihrer erinnern kann, schon als Kind sehr rot im Gesicht. Sie wäre immer kränklich gewesen. Die Kopfschmerzen hätten nie bei ihr nachgelassen. Seitdem sie verheiratet wäre und zwei bis jetzt gesunde Kinder zur Welt gebracht hätte, hätten die Kopfschmerzen etwas mehr nachgelassen, die Röte sei aber dieselbe geblieben.

Ähnliche Angaben macht Patient über seine Grossmutter, die vor kurzem gestorben ist. Sie selbst erzählte, als man sich mit ihr über das eigentümliche Krankheitsbild der beiden übermässig gesund aus-

Apparates, die Ausschwemmung von unreifen Formen der Erythrozyten, insbes. Erythroblasten und polychromatophilen roten Blutkörpern, von basophil gekörnten und grob megalo-cytischen Erythrozyten und von Myelozyten in die Blutbahn; Erscheinungen, die Fall 1. reichlich zeigte.

Es fehlten auch der Milztumor und die Mitbeteiligung der Nieren. Dagegen zeigt auch er schon die Neigung zu Blutungen.

Dass die Polycythämie des Falles übrigens mit einer Lungentuberkulose in irgendeinem Zusammenhang stehen könne, möchte ich von der Hand weisen. Denn erstens bestand die erythrämische Hautfarbe längst vor jener Lungenerkrankung, zweitens verursacht eine Lungentuberkulose an sich nie eine Polyglobulie und drittens besteht bei unserm Kranken kein Anhaltspunkt für eine Tuberkulose der Milz oder des Knochenmarks, die man bisweilen ätiologisch mit dem Auftreten der Hyperglobulie in Zusammenhang gebracht hat (LOMMEL).

Dies lange Stadium der relativen »initialen Latenz« des Leidens, in dem unser Patient zur Zeit noch steht, in dem unsere erste Patientin bis zu ihrer Menopause, mein früherer Fall von der Schulzeit bis Ende der 30er Jahre standen, ist nun ungemein charakteristisch für unser Leiden sowohl, als für konstitutionelle fundierte Krankheiten überhaupt. Ich erinnere nur an das diesbezügliche Beispiel vieler erblicher Konstitutionskrankheiten, der Gicht, des Diabetes mellitus, des M. BASEDOW, unter den Neuropathien besonders an das Beispiel der Syringomyelie und der myotonischen Dystrophie.

Es erscheint mir weiter zweifellos, dass es in derartigen Polycythämiefamilien Individuen mit rotblauer Hautfarbe gibt, die nie aus diesem Stadium herauskommen, die nie in die eigentliche schwere fortschreitende Erkrankung im Sinne von VAQUEZ verfallen. Es sind das eben diejenigen Familienmitglieder namentlich der älteren Generation, von denen wir auch in meinen drei Polyglobuliefamilien hören, die mit der erythrämischen Hautfarbe und allerlei Beschwerden behaftet, trotzdem nie eigentlich als krank galten und in höherem Alter irgendeinem intercurrenten Leiden erlagen.

Bei solchen Individuen bleibt es eben zeitlebens bei der *erythrämischen Konstitution*: der unbekannte Faktor, der in den typischen VAQUEZ'schen Fällen diese Konstitutionsanomalie zur schweren fortschreitenden tödlichen Krankheit macht, tritt bei ihnen nicht hinzu.

Ich glaube, dass solche Fälle früher (und auch jetzt noch) meist in die Rubrik der Plethora vera, die ja auch erblich und familiär auftreten kann, gerechnet wurden, und, dass sie keineswegs ganz selten sind.

Gerade diese nie progredient werdenden, latenten, bzw. inkompletten Fälle in Polyglobuliefamilien charakterisieren diese Gruppe der Krankheit so recht als echte Produkte der konstitutionellen Fehlanlage. Analogien zu diesem Verhalten finden wir ja auch bei anderen Konstitutionskrankheiten. Ich erinnere wiederum an diejenigen mitglieder von Gichtfamilien, die ihre Anlage nie in eigentlichen Anfällen, sondern nur in ganz harmlosen, flüchtigen Myalgien kennzeichnen, an die Glieder einer Diabetikerfamilie, die nie über eine harmlose alimentäre Glykosurie herauskommen, und endlich an die älteren Generationen von myotonischer Dystrophiefamilien, die zeitlebens ausser einer gewissen allgemeinen Kümmerlichkeit nichts Krankhaftes erleben, als eine präsenile Katarakt, die dann bei ihren Descendenten zum wichtigen Stigma einer generalisierten myotonischen Dystrophie wird (FLEISCHER).

ENGELKING hat nun bei der Betrachtung der konstitutionellen Eigenart seiner Polyglobuliefamilie besonders auf Störungen, bzw. Eigenarten der *innersekretorischen Funktionen* geachtet und mitgeteilt, dass fünf Geschwister dieser Familie einen ausgesprochen infantilen Bau, insbes. schwachen Knochenbau, Lordose, Kropfbildung, Menstruationsstörungen und dergl. aufwiesen; auch eine Zwillingsgeburt war dabei. ENGELKING kommt deshalb zu der Anschauung, dass die essentielle Polycythämie als eine vererbare Störung des innersekretorischen Systems anzusehen sei. Er darf sich hierbei auf die von NAEGELI¹ bereits seit langem vertretene Ansicht stützen, dass die Leukämien als Folgen einer Korrelationsstörung der endokrinen Organe anzusehen seien, und, dass unter diesem Gesichtspunkte der endokrin besorgten Selbststeuerung des Organismus auch die Polycythämie zu betrachten sei; offenbare Ursache (der Polyglobulie), schreibt NAEGELI, scheint mir das Fehlen der normalen Regulation der Erythropoese zu sein, und es kommt bei Wegfall der physiologischen Hemmungen zu einer vegetativen Überschussbildung, ganz analog, wie bei der Leukopoese bei den Myelosen und Lymphadenosen. Es dürften daher hier die hormonalen Funktionen innersekretorischer Organe in analoger Weise

¹ Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, III. Aufl. 1919.

gestört sein, wie das (von N.) für die Leukämien angenommen wurde.»

Auch J. BAUER ist geneigt, die Ursache der Polycythämie in einer Anomalie des endokrinen Systems zu sehen, zumal sie (angeblich) nicht selten mit einer absoluten Leucopenie auftritt bei endemischen Kropf, Eunuchoidismus und Dementia praecox, also Zuständen, bei denen eine hormonale Dysharmonie angenommen werden darf.

Meine Erfahrungen an drei familiären Fällen von Polyglobulie und einem nicht familiären, aber sicher konstitutionell verankerten Fall bestätigen nun die angebliche Häufigkeit endokriner Anomalien keineswegs. Bis auf die etwas verspätete Menstruation der Patientin I und die mässige Adipositas des eingangs erwähnten israelitischen Pat. R. findet sich in meinen Fällen auch nicht die geringste innersekretorische Störung; wobei zu bemerken ist, dass auch die beiden genannten Fakta, bzw. Zustände keineswegs Produkte gröberer endokriner Anomalie zu sein brauchen: Beginn der Menses zwischen dem 16 und 19 Lebensjahr sehen wir im Norden — zumal bei Chlorotischen — gar nicht selten, ohne dass später die innersekretorische Harmonie je gestört zu sein braucht; und die Adipositas ist bei einem Israeliten so sehr ein Rassenstigma, dass wir sie kaum als individuelle endokrine Anomalie ansprechen dürften.

Auch sonst spielen, wie die Literatur ergibt, endokrine Störungen in der Symptomatologie der Polyglobulie keine Rolle, ja sie sind ohne Zweifel bei der typischen und essentiellen VAQUEZ'schen Krankheit sehr selten; genau so selten übrigens, wie sie sowohl bei der Leukaemie, als auch bei der essentiellen perniziösen Anämie sind. Bei der ersteren sind mir nie Fälle mit merklichen endokrinen Funktionsstörungen oder-anomalien vorgekommen, und unter einem grossen Material von perniziösen Anämien habe ich erst zwei Fälle gesehen, in denen einerseits angeborene Hypoplasien (Kleinwuchs, Infantilismus, Hypoplasie der Genitalien) und andererseits erworbene pluriglanduläre Insuffizienz (vorzugsweise der Schilddrüse und des Adrenalsystems) eine Rolle spielten.

Bei der notorischen Seltenheit endokriner Störungen bei der Polyglobulie sowohl, als auch bei den anderen malignen Blutkrankheiten¹ liegt es nahe, die oben genannte Theorie NÄGELIS

¹ Einzig und allein beim haemolytischen Icterus sind endokrine Symptome nicht allzu selten, wie ich dem nächst anderen-orts besprechen werde. Aber

anzuzweifeln; dies umso mehr, als auch der Einwand, eine endokrine Dysharmonie brauche ja nicht grob körperlich in Erscheinung zu treten, nicht stichhaltig ist. Denn unsere klinischen Erfahrungen lehren doch ohne Zweifel, dass alle Krankheitszustände, die wirklich endokrinen Ursprungs sind oder endokrin stark beeinflusst werden, auch die bekannten Stigmata der pluri- oder monoglandulären Funktionsänderung irgendwie erkennen lassen. Wo das nicht der Fall ist, haben wir kein Recht, eine solche Hypothese aufzustellen.

Wenn also, wie in den von ENGELKING und J. BAUER erwähnten Fällen, endokrin zu deutende Störungen, auch einmal bei der Polyglobulie auftreten, so liegt es weit näher, sie als zufällige, dem Grundleiden bzw. seiner konstitutionellen Anlage koordinierte Zeichen der Entartung aufzufassen, denn als pathogenetisch bedeutsame Erscheinungen.

Ich fasse zusammen: *Familiäre und in früher Jugend beginnende sporadische Fälle von Polyglobulie, beide oft viele Jahre, sogar Jahrzehnte »latent« bleibend, sind anscheinend nicht selten. Ihre konstitutionelle Bedingtheit lässt sich mit Sicherheit annehmen. Innersekretorische Organ- oder Funktionstörungen spielen pathogenetisch keine nachweisbare Rolle.*

Nachtrag: Eine neue eingehende symptomatologische Arbeit von HÖGLER (Wien. Arch. f. klin. Med, IV Bd. H. 1) berücksichtigt den konstitutionellen Faktor bei der Polyglobulie ebenfalls nicht und kommt zu dem Resultat, dass die Aetiologie völlig unklar sei. Die neue Darstellung der Polycythaemia von F. GAISEBÖCK (Ergebn. d. innr. Med. u. Kinderheilk. Bd. 21. 1922) konnte, da erst nach Beendigung dieser Mitteilung erschienen, nicht mehr berücksichtigt werden.

auch hier sind sie zweifellos nicht causa morbi, sondern koordinierte Zeichen der Entartung einerseits oder der Entwicklungshemmung andererseits.

Über Unterernährung und Störungen der inneren Sekretion.

Von

Prof. HANS CURSCHMANN.

TALLQUIST hat in dieser Zeitschrift unlängst auf die eigenartigen Einwirkungen der Kriegsernährung auf die endokrinen Funktionen und eine Reihe von Krankheiten inkretorischer Genese hingewiesen und ist zu Resultaten gekommen, die sich grössten- teils mit den unserigen decken. Ich möchte zu seinen Ausführungen an dieser Stelle das Wort ergreifen, um auf eine Reihe von Beobachtungen u. a. auch meiner Klinik, die TALLQUIST wohl entgangen waren, aber wichtiges Material zu den oben erwähnten Fragen enthalten, hinzuweisen.

Bezüglich des Hungerödems ist die *vorwiegend* endokrine Genese ja durchaus nicht unbestritten. Wichtige Stoffwechselresultate zeigen grosse Unterschiede zwischen einem reinen Hypothyreoidismus und dem Hungerödem, vor allem solche des Eiweiss- haushaltes. Ich erwähne beispielsweise das Verhalten der Kon- zentration des Serumeiweiss, die beim Hungerödem vermindert, bei Hypothyreoidismus aber nach den Untersuchungen meines Assistenten G. DEUSCH¹ grundsätzlich erhöht gefunden wurde.

Es ist ja unbestreitbar, dass die Unterernährung und die schwerste und typische aus ihr entstehende Krankheit, das Ödem, auf die Schilddrüse besonders stark einwirken; es sei diesbezüglich besonders auf die Obduktionsresultate OBERNDORFERS² hinge-

¹ Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 134. 1920.

² Munch. Med. Woch. 1919. Nr. 7.

wiesen, der bei zahlreichen Antopsien Oedemkranker die Schilddrüse um 15—20 gr. also fast ein Drittel des Normalen, reduziert fand, während die übrigen Organe noch zwei Drittel ihres Normalgewichtes besaßen. Histologisch zeigten sich an diesen Schilddrüsen verkleinerte Follikel und stark eingedicktes Kolloid. Erscheinungen, die auf eine Sekretionsverminderung hinweisen.

Auch die wichtigen Untersuchungen ADLERS¹ an winterschlafenden Tieren sprechen in demselben Sinne. ADLER gelang es, durch Thyreoidineinspritzungen Winterschläfer, bei denen der gesamte Stoffwechsel, Atmung, Temperatur und Bewegung auf ein Minimum reduziert sind, nach 1—3 Stunden zu erwecken, wobei die Temperaturen von 8 auf 35 stiegen. Danach wird also der Winterschlaf der Tiere durch eine automatisch einsetzende Verringerung der Schilddrüsenfunktion ermöglicht, die zur Herabsetzung des Stoffwechsels und Untertemperatur, also einem — teleologisch betrachtet — zweckmässigen Sparhaushalt des Organismus führt. Auch die anatomische Untersuchung der Schilddrüsen solcher Winterschläfer lassen deren hochgradige Unterfunktion erkennen. Dass auch manche Menschenrassen eines förmlichen Winterschlafes fähig sind, haben sichere Beobachtungen gezeigt. Es scheint also auch beim Menschen eine derartige Herabsetzung der Schilddrüsenfunktion durch extreme Nahrungsverminderung bei absoluter Ruhe erreicht werden zu können, die den »Winterschlaf« ermöglicht.

Diese Resultate sind nun sehr bedeutsam für die Erklärung der wichtigen Ergebnisse der Gaswechseluntersuchungen, die ZUNTZ und LOEWY² 1916 in Berlin angestellt haben. Sie fanden, dass die Unterernährung, also die Verminderung der Gesamtkalorien, insbes. aber der Fett- und Eiweisskalorien (Vitaminmangel bestand bei dem Reichtum an Gemüse und Früchten 1916 in Berlin sicher noch nicht!) automatisch zu einer Verminderung des respiratorischen Stoffaustauschs, d. i. zu einem sehr zweckmässigen Sparsystem führt, bei dem der Normale — die Vermeidung grösserer körperlicher Mehrarbeit vorausgesetzt — leidlich leistungsfähig bleiben kann. Es ist mir nun sehr wahrscheinlich (wenn auch ZUNTZ und LOEWY diese Erklärung nicht aussprachen) dass wir den *Regulator* dieses automatisch einsetzenden Sparsystem in der Schilddrüse (bezw. ihrer Correlation mit dem übrigen endokrinen Apparat) zu erblicken haben.

¹ ADLER, Munch. Med. Woch. 1919. Nr. 36.

² Berlin klin. Woch. 1916. Nr. 30.

Weiter ging auch für mein Beobachtungsgebiet die pressorische Einwirkung der Kriegsernährung auf die Schilddrüsenfunktion aus der Beobachtung des echten Myxödems hervor. Wir sahen während der Unterernährungszeit eine ganz auffallende *Steigerung kompletter und inkompletter Formen des Hypothyreoidismus* und zwar ganz vorwiegend bei den schlecht genährten Städtern, nicht aber bei der gut genährten Landbevölkerung. Unsere Beobachtungen hat auf meine Veranlassung C. HINZ¹ Rostock bereits im Frühjahr 1920 mitgeteilt. Sehr charakteristisch äusserte sich die Unterernährung in einer akuten Steigerung aller typischen Symptome bei verschiedenen Formen der organischen Schilddrüsenchwäche, z. B. bei mildem Kretinismus, bei Thyreopypoplasia congenita mit bisher leidlicher Kompensation der Drüsenfunktion und beim echten Myxödem der Erwachsenen (vgl. Hinz). Ich habe Fälle von bisher unklaren trophisch-secretorisch-vasomotorischen Neurosen gesehen, die ihr wahres Wesen, das des latenten Hypothyreoidismus, durch ein im Beginn der Unterernährung rapide einsetzendes Myxödem enthüllten.² Auch die auffallende Tatsache, auf die ich zuerst hinwies,³ dass die *physiologische Klimax* nicht selten vom Auftreten von Myxödem gefolgt werde, wurde mir erst während der Zeit der Blockadeernährung klar. Auch hier spielte die Unterernährung die auslösende Rolle für den Ausbruch der Schilddrüsenkrankung.

Neben diesem exogenen Faktor muss aber, wie bei den meisten Fällen von Myxödem, der *endogene* Faktor der hypothyreoiden Konstitution mit vorausgesetzt werden: wenn dieser nicht ein integrierender Bestandteil des »Kriegsmyxödems« gewesen wäre, hätte bei der allgemeinen Hungerei das Myxödem enorm viel häufiger bei uns auftreten müssen, als es tatsächlich der Fall war.

Bevor ich nun auf das von mir zuerst beschriebene Verhalten der Kontrastkrankheit des Myxödems, der *Basedowschen Krankheit*⁴, unter dem Einfluss der Unterernährung eingehe, seien mir noch einige Bemerkungen zu anderen Mitteilungen TALLQVISTS gestattet, zuerst zu der Frage des *Hypoadrenalismus* infolge der Kriegsernährung.

Die von PEISER veröffentlichten Untersuchungen (Verminder-

¹ C. HINZ, Kriegsernährung und Hypothyreoidismus Med. Klin. 1920.

² HANS CURSCHMANN, Hypothyreoidismus und Konstitution Nr. 12, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 68/69. 1921.

³ HANS CURSCHMANN, Klimax und Myxödem Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 41. S. 155.

⁴ Riforma medica Neapel 1922 Nr. 12 und klin. Wochenschr. 1922. Nr. 26.

ung des Adrenalingehalts der Nebennieren auf etwa ein Drittel im Durchschnitt gegenüber analogen Leichenuntersuchungen der Friedenszeit) sind gewiss bemerkenswert. Meine eigenen Untersuchungen¹ aus dem Steckrübenwinter 1946/47, dem Höhepunkt des Hungers in Deutschland, sprachen aber nicht in gleichem Sinne. Ich untersuchte mit meinen Assistenten bei 148 Schulkindern den Blutdruck und verglich die Resultate mit denen der Friedenszeit, soweit sie mit gleicher Apparatur gewonnen waren. Das Resultat war, dass eine Änderung der Blutdruckwerte, insbes. eine Herabsetzung derselben, bei diesen ausschliesslich der notleidenden *städtischen* Bevölkerung angehörenden Kindern nicht eingetreten war. Da nun der Blutdruck als ein ungemein feiner klinischer Indikator für die Nebennierenfunktion anzusehen ist, ziehe ich daraus den Schluss, dass eine Funktionsschädigung derselben durch die Kriegsernährung sicher keine allgemeine und frühzeitige gewesen sein kann.

Auch bei Erwachsenen vermochten wir eine merkliche Herabsetzung des Blutdrucks während der Hungerjahre nicht festzustellen. Ich möchte demgemäss — im Gegensatz zum häufigeren Auftreten eines Hypothyreoidismus — ein gesteigertes Vorkommen eines Hypoadrenalismus während der Hungerzeit, wie es TALLQUIST annimmt, für mein Beobachtungsbereich nicht zugeben.

TALLQUIST hat auch die Anomalien der Magensaftsekretion in das Bereich seiner Betrachtungen gezogen und eine Vermehrung der Achyliefälle während der Hungerjahre an seinem Material festgestellt. Die Erfahrungen in Deutschland bestätigen das zum Teil; andererseits hat man aber auch das Gegenteil bei uns beobachtet. Ich² habe z. B. für Mecklenburg ein deutliches Ansteigen der *Hyperchlorhydrien* feststellen können, das den Zeiten der schlechten Ernährung genau parallel lief. Wenn auch zweifellos die Magenacidität durch endokrine Faktoren beeinflusst wird (meine Assistenten F. BOENHEIM³ und G. DERSCH haben meist Anacidität und Subacidität beim Myxödem festgestellt und durch Thyreoidin die Acidität steigern können), so ist die Magensaftsekretion, abgesehen von den organischen Erkrankungen des Verdauungsorgans, doch in erster Linie eine *konstitutionell* bedingte Funktion, die auf heterogene Reize, besonders auch auf psychi-

¹ Medizin. Klinik 1949, Nr. 50.

² Munch. Med. Wochenschr. 1948, Nr. 13.

³ Boas, Arch. f. Verdauungskrankheiten 1920.

sche, wie TALLQUIST mit Recht hervorhebt, nach einer konstitutionell vorgezeichneten Richtung reagiert. So ist es wohl zu erklären, dass eine Bevölkerung, die ohnehin grossenteils zur Superacidität neigt, wie die unserige, sowohl auf die veränderten und verschlechterten Nahrungsreize der Hungerjahre, als auch auf die depressiven psychischen Einwirkungen dieser Zeiten zum grössten Teil nach *ihrer* Sekretionsrichtung, d. i. bei uns mit Superacidität reagierte. An anderen Orten mit vorwiegender Neigung zur Säure- und Saftverminderung reagierten dagegen die Menschen auf die gleichen Noxen mit Vermehrung der Subaciditäten und Achylien.

Ich möchte deshalb angesichts der komplexen Beeinflussbarkeit der Magensekretion in Übereinstimmung mit TALLQUIST die Anomalien derselben nicht als eindeutige endokrin bedingte Folgen der Kriegsernährung registrieren.

Bezüglich des Diabetes habe ich dem auch von TALLQUIST mitgeteilten nichts hinzufügen. Die allorts konstatierte Verminderung der Morbidität und Schwere des Diabetes infolge der Unterernährung war ja nicht zu verwundern und bestätigte nur die diesbezüglichen Erfahrungen, z. B. der französischen Ärzte während der Pariser Belagerung 1870—71. Man erinnere sich dabei des bereits 1850 von BOUCHARDAT aufgestellten Leitsatzes für die Diabetesdiät: »manger le moins possible« und aus neuerer Zeit an die Reiztheorie KOLISCHS und die Hungerkuren ALLENS. Man kann TALLQUIST auch darin Recht geben, dass die Möglichkeit besteht, in dem besserndem Einfluss des Hungers auf Glykämie und Glykosurie die Wirkung hormonaler Einflüsse zu erblicken, d. i. eine günstige Beeinflussung der vielfältigen den Zuckerhaushalt regulierenden inkretorischen Organfunktionen.

Es war mir eine Genugtuung, dass auch TALLQUIST die Verminderung der Basedowmorbidität während des Krieges mit der des Diabetes in einem Atem nennt, ohne allerdings, den pathologisch-physiologischen Zusammenhang der Dinge, wie ich¹ ihn zuerst ausführte, zu ernieren.

Die Verminderung der Zahl und Schwere der Basedowfälle während der Hungerjahre und das rasche Ansteigen der Morbidität nach Wiederkehr normaler Ernährung war in meinem Beobachtungsbereich ganz auffallend. Eine Rundfrage an 22 deutsche Kliniker und Krankenhausärzte ergab mir, dass 12 dieselbe Erfahrung gemacht hatten, 8 keine besondere Änderung der Mor-

¹ l. c.

bidität konstatiert und 2 (Chirurgen!) sogar eine Steigerung der Zahl der Basedowkranken festgestellt hatten. Diejenigen, die Zahlen zusammengestellt hatten, waren charakteristischer Weise alle zum Resultat erheblicher Verminderung der Morbidität des Basedow während der Hungerjahre gekommen. Ich erwähne beispielsweise die Zahlen des Hamburger Klinikers DENEKE (St. Georg-Hamburg): 1909 - 1914 217 Fälle, 1915 - 1920 42 Fälle von BASEDOW.

Die Wirkung des Hungers auf den M. BASEDOW habe ich folgendermassen zu erklären gesucht: Durch die Untersuchungen BLUM's scheint es festzustehen, dass Fleischabstinenz hemmend auf die Schilddrüsenfunktion einwirkt; die Experimente REID HUNTS haben gezeigt, dass durch Muskelfleisch, Leber, Niere, Reis und Hafermehl eine Steigerung der Aktivität der Schilddrüse bewirkt wird, während Eier, Milch, Käse und andere Stoffe deren Funktion herabsetzen. Die Kriegserfahrung endlich hat erwiesen, dass nicht nur die enorme Verminderung aller Fleischarten (zusammen mit dem Reis), sondern auch eine Verminderung der Fettkalorien und der Milchprodukte sowie der Gesamtkalorien eine günstige Einwirkung auf die Basedowmorbidität ausgeübt hat.

Es lag nahe, hier auf die Analogie mit dem Diabetes zu verweisen, von dem die Anhänger der Reiztheorie (*Kolisch* u. a.) annehmen, dass durch die früher übliche Überfütterung des Kranken mit Fleisch und Fett die vermehrte Zuckerbildung (in der Leber) erst stimuliert werde. Die Herabsetzung der Gesamtkalorien, insbes. der Eiweisskalorien entzieht nun dem Organismus diese stärksten dynamischen Nahrungsreize und lässt ihn, wie die Hungerjahre tausendfach gezeigt haben, die Kohlenhydrate leichter verarbeiten.

Es ist nun sehr wahrscheinlich, dass nicht nur beim Diabetes, sondern auch bei der Basedowschen Krankheit die bisher übliche Überernährung, die den Patienten im Stoffwechselgleichgewicht halten sollte, (bis 76.5 Kalorien pro kg hat man ihnen geben wollen!) ihrerseits einen schädlichen Reiz auf den bekanntlich primär ausserordentlich gesteigerten Stoffwechsel dieser Kranken ausübte und ihn zu weiterer Steigerung antrieb. Daraus würde sich eine stimulierende Wirkung der *zu reichlichen* Ernährung auf die Schilddrüse ergeben, wie dies ja auch REID HUNT für Fleisch und andere Nährstoffe, nicht aber für Eier und Fette erwiesen hatte. Ich möchte aber vermuten, dass nicht nur das

Fleisch, sondern auch die Fette und, ähnlich wie beim Diabetes, die übermäßige Kalorienzufuhr überhaupt eine Steigerung der Funktion der Schilddrüse, also beim Morbus BASEDOW oder bei Basedowdisponierten eine schädliche Erhöhung der inkretorischen Tätigkeit der Drüse herbeizuführen im Stande ist. Daraus geht andererseits der pressorische Einfluss der Unterernährung auf die Funktion der Schilddrüse, von dem ich ausging, hervor.

Ich habe übrigens — um dies nicht zu vergessen — ausdrücklich davor gewarnt, nun etwa das Experiment der Hungerkuren auch auf den BASEDOW auszudehnen, sondern betont, dass an der bisher wirksamsten Basedowbehandlung (Operation und Röntgentherapie) einstweilen nichts geändert werden dürfe, bis ausreichende experimentelle Untersuchungen meine Thesen über die Einwirkung der allgemeinen Unterernährung auf die Schilddrüsenfunktion und ihre krankhafte Steigerung erwiesen hätten.

Unter den im obigen dargelegten Einwirkungen der Unterernährung auf den endokrinen Apparat scheinen mir die, die ihren pressorischen Einfluss auf die Schilddrüsenfunktion, und damit ein Ansteigen der Myxædem — und ein Absinken der Basedowmorbidity und — schwere darlegen, besonders eindeutig und theoretisch sowohl, als auch pro praxi bemerkenswert zu sein; zumal sie im Gegensatz zum Thema der Amenorrhœ, des Œdems, des Diabetes und der Osteopathien noch kaum Beachtung gefunden haben.

Ein Fall von Syringomyelie, die einen Rückenmarkstumor vortäuschte.

Von

TURE STENHOLM.

Die Syringomyelie ist eine Krankheit mit einem sehr wechselnden Symptomenbild. Während sich die Diagnose oft sozusagen von selbst ergibt, steht man in anderen Fällen bedeutenden differentialdiagnostischen Schwierigkeiten gegenüber. Das eine Mal täuscht die Krankheit eine Lepre vor, in anderen Fällen ist sie einer amyotrophischen Lateralsklerose, einer spinalen progressiven Muskelatrophie, einer Lues cerebrospinalis oder anderen Erkrankungen zum Verwechseln ähnlich.

Bei einem an der hiesigen Medizinischen Klinik beobachteten Falle wurde die Diagnose Rückenmarkstumor gestellt. Dass die Syringomyelie zur Verwechslung auch mit dieser Krankheit Veranlassung geben kann, wird wohl in den Lehr- und Handbüchern betont; besonders der scharfsinnige Diagnostiker OPPENHEIM (6) behandelt dieses Problem ausführlich in seinem Lehrbuch. Nach der Literatur zu urteilen scheint jedoch diese Verwechslung nicht so besonders häufig zu sein, ein Umstand, der vielleicht zum Teil durch die bekannte, aber für die Kenntnis der sogen. atypischen Fälle leider weniger vorteilhafte Tatsache erklärt werden kann, dass unrichtig diagnostizierte Fälle weniger häufig publiziert werden als die richtig und elegant diagnostizierten. Der im Folgenden mitgeteilte Fall verdient, wie ich glaube, erwähnt zu werden, da er ein recht deutliches Beispiel für eine Anzahl Schwierigkeiten sein dürfte, denen man bei der Differentialdiagnose: Syringomyelie oder Rückenmarkstumor begegnen kann, Schwierigkeiten, welche

wie in diesem Falle zu einer Fehldiagnose Veranlassung geben können. Man kann allerdings sagen, dass bei demselben die Fehldiagnose durch Beachtung gewisser Details im Symptomenbild und Krankheitsverlauf hätte vermieden werden können.

K. E., 51 Jahre alt, verheiratete Frau. (Journal Nr. 440 1920.)
Heredität: Nichts von Interesse.

Gegen Ende des Jahres 1911 wurde die Pat. matt und schwach. Anfangs 1912 bekam sie Nachtschweiss, Kopfschmerzen und Schüttelfrost. Sie wurde wegen Typhusverdacht auf das Infektionsspital in Upsala aufgenommen, doch wurde diese Krankheit nicht festgestellt. Sie lag daselbst mit subfebriler Temperatur bis zum ¹⁷ 4 und wurde dann nach der Medizinischen Klinik des Akademischen Krankenhauses verlegt, wo sie unter der Diagnose: Pylonephritis subchronica(?) in Behandlung stand. Am ¹⁹ 6 1912 wurde sie als geheilt entlassen.

Sonst war die Patientin immer gesund bis zum August oder September 1919. Zu dieser Zeit begann sie von einem Gefühl beschwert zu werden, als wäre ein Band fest um ihren Leib gespannt; ausserdem empfand sie bisweilen stechende Schmerzen in der linken Seite des Bauches. Gelegentlich machte sie sich wegen dieser Beschwerden heisse Umschläge und hat noch Narben von den Brandwunden, die sie sich dabei zuzog. Einen Monat später bekam die Patientin, wie sie sich ausdrückte, ein eigentümliches Gefühl im linken Fusse; sie empfand den Fuss als steif und hart. Schmerzen hatte sie indessen nicht und konnte gehen wie gewöhnlich. Das Gefühl im Fusse breitete sich allmählich langsam in's Bein hinauf aus. Ein rascheres Fortschreiten begann im Februar 1920, und nun traten die gleichen Beschwerden im rechten Fusse auf, die sich ebenfalls langsam in's Bein hinauf ausbreiteten. Im April bekam die Patientin Schmerzen im linken Bein. Diese Schmerzen waren in der Ruhe wenig ausgesprochen, traten aber auf und wurden recht stark, wenn die Patientin ihr Bein anstrengte, besonders bei nach vorn gebeugter Stellung. Daher musste sie beim Gehen Stöcke benutzen. Bisweilen, besonders unmittelbar nachdem sie in's Bett gegangen war, fühlte sie Zuckungen, entweder in einem der beiden Beine oder in der linken Seite des Bauches. Die Zuckungen waren jedoch nicht schmerzhaft. Im übrigen war der Allgemeinzustand der Patientin ein guter. Appetit und Schlaf waren gut, und sie brauchte nicht im Bett zu liegen.

Die Patientin kam am ¹ 5 1920 in die Medizinische Klinik.

Status bei der Aufnahme: Allgemeinbefinden gut; guter Ernährungszustand, normal entwickelte Muskulatur. Allgemeine Hautfarbe blass. Die subjektiven Beschwerden der Patientin bestehen in Schmerzen in den Beinen, besonders im linken, welche auftreten, wenn die Patientin geht oder sich rasch im Bett bewegt.

Innere Organe ohne Besonderheiten.

Nervensystem: Sensorium frei.

Kranialnerven ohne Besonderheiten, abgesehen davon, dass die linke Pupille auf Licht und bei der Akkommodation etwas trager reagiert und die Rachenreflexe schwach sind. Augenhintergrund ohne Besonderheiten.

Spinalnerven: Motilität in den Armen ohne Besonderheiten. Während die grobe Kraft im rechten Bein gut ist, ist sie im linken Bein wesentlich herabgesetzt. Das linke Hüftgelenk kann bis zu ca. 30 gebeugt werden, das Knie bis zu 90°. Im Kniegelenk ist die Streckung kräftiger als die Beugung. Im Fussgelenk geschieht die Plantarflexion mit ungefähr der gleichen Stärke wie auf der rechten Seite, die Dorsalflexion dagegen ist weit schwächer. Keine motorischen Reizphänomene. Kein Intentionstremor. Es fällt der Patientin schwer zu gehen. Die Beine wollen sie nicht tragen, sie hat ein eigentümliches Gefühl der Steife in ihnen, besonders im linken. Der Gang ist spastisch, und der linke Fuss schleift am Boden. Sie kann nicht gehen, ohne sich mit beiden Händen zu stützen, kann aber ohne Stütze stehen, wenn auch mit einiger Schwierigkeit. Romberg ist positiv, die Fallrichtung nach hinten und links.

Sensibilität: In den Armen ohne Besonderheiten. Die Patientin zeigt eine gewisse Unsicherheit für sämtliche Hautsinne am Bauch und an beiden Beinen und für den Muskelsinn in beiden Beinen, besonders im linken.

Reflexe: Armreflexe ohne Besonderheiten. Die oberen Bauchreflexe normal, die mittleren und unteren schwach. Die Patellar- und Achillessehnenreflexe lebhaft, die ersteren auf der linken Seite etwas stärker als rechts. Gekreuzte Adduktorreflexe fehlen. Patellar- und Fussklonus sind vorhanden; beide sind auf der linken Seite etwas stärker als rechts. Babinski und Oppenheim auf beiden Seiten positiv. Mendel-Bechterew negativ.

Kernig negativ. Keine Nackensteifigkeit.

Keine Blasen- oder Mastdarmstörungen.

Keine sichtbare Skoliose.

⁴ 5. *Lumbalpunktion:* Anfangsdruck 130 mm. Accidentelle Blutbeimischung.

⁵ 5. Wassermannsche Reaktion im Blut negativ.

¹² 5. Wiederholung der *Lumbalpunktion:* Anfangsdruck 50 mm, Enddruck nach Entleerung von 4 ccm Flüssigkeit 30 mm. Diese Flüssigkeit war ziemlich stark gelb gefärbt und enthielt im Kubikzentimeter 56 rote und 36 weisse Blutkörperchen, meist mononukleäre. Nonne-Apelt negativ. Wassermann negativ.

¹⁵ 5. *Behandlung:* Jodkalium und Salicylas hydrargyricus.

¹⁷/5. Die Patientin klagt über recht starken spontanen Schmerz in beiden Beinen und Schmerzen bei Bewegungen, besonders im linken.

²⁵ 5. Sensorium frei.

Kranialnerven: Die Reaktion der Pupillen wie früher. Leichter horizontaler Nystagmus bei Blickrichtung nach links. Die Rachenreflexe auf beiden Seiten stark herabgesetzt; die Herabsetzung links etwas stärker als rechts. Sonst ohne Besonderheiten.

Spinalnerven: Motilität in den Armen und im rechten Bein ohne Besonderheiten. Linkes Bein: Bewegungsvermögen im Hüftgelenk wie früher. Das Beugungsvermögen im Kniegelenk ist unbedeutend und geschieht mit geringer Kraft. Der Fuss kann nur wenig dorsalwärts flektiert werden; leichte Verringerung der Plantarflexion. Der spastisch-paretische Gang ist noch ausgeprägter als zur Zeit der Aufnahme. Die Patientin kann ohne Stütze nicht einmal stehen.

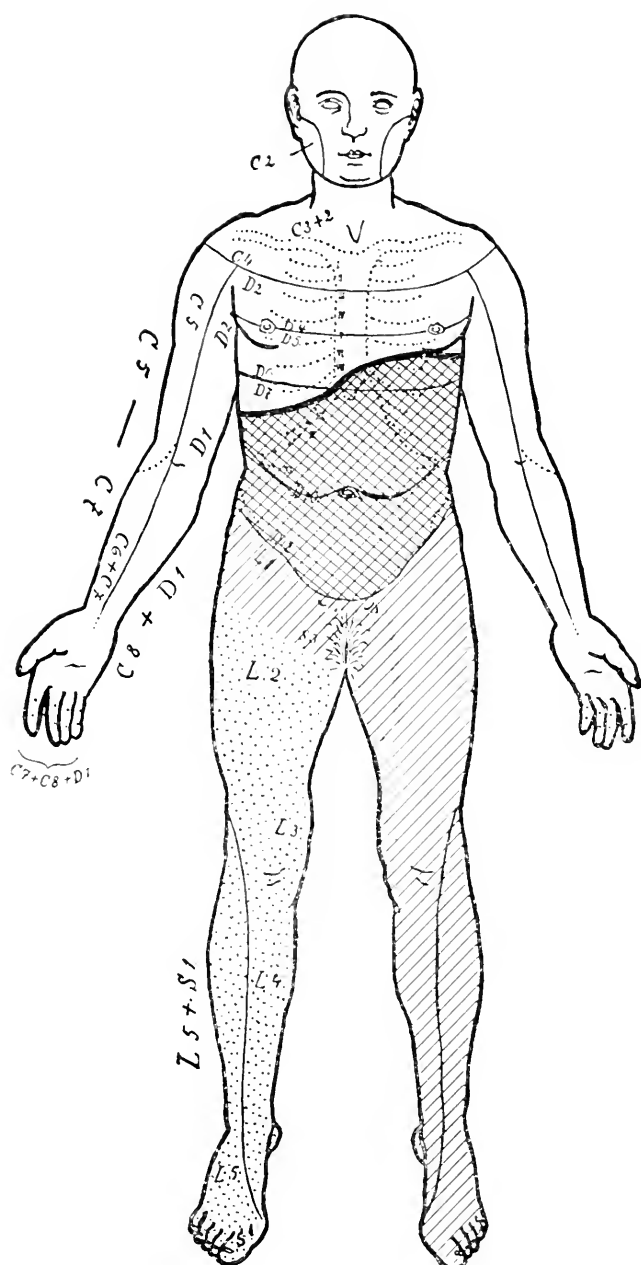
Sensibilität (s. die Figg. 1—4): In den Armen ohne Besonderheiten. Am Bauch und am Rücken sind sämtliche Hautsinne aufgehoben. Die obere Grenze der Störungen liegt vorn auf der rechten Seite zwischen Th. 7 und Th. 8, auf der linken bei Th. 5, hinten rechts bei Th. 5, links bei Th. 4. Die Herabsetzung des Berührungssinnes ist am linken Bein stärker als am rechten. Die Herabsetzung des Schmerz- und Temperatursinnes ist am rechten Bein bedeutend, am linken gering, abgesehen davon, dass am linken Bein auch die Empfindung für warm ausgesprochen herabgesetzt ist. Bei Stecknadelstichen an den Unterschenkeln und an den Füßen tritt *réflexe de défense* (Babinski) auf. Was den Muskelsinn betrifft, so fühlt die Patientin auf der linken Seite nicht einmal ausgedehnte Beuge- und Streckbewegungen in den Fuss- und Zehengelenken; in den entsprechenden Gelenken der rechten Seite Unsicherheit bei Bewegungen von nicht mehr als etwa 10°.

Reflexe: Armreflexe ohne Besonderheiten. Die oberen Bauchreflexe deutlich, die mittleren und unteren schwach: sie sind sämtlich auf der linken Seite schwächer als auf der rechten. Bei Erregung des rechten oberen Bauchreflexes wird der Nabel gerade nach aufwärts gezogen. Die Patellar- und Achillessehnenreflexe auf beiden Seiten lebhaft, aber links stärker als rechts. Starker Fussklonus, besonders auf der linken Seite. Babinski und Oppenheim auf beiden Seiten positiv.

Keine Blasen- oder Mastdarmstörungen.

Lumbalpunktion: Anfangsdruck 120 mm. Enddruck 20 mm. nach Entleerung von 30 ccm klarer, ungefärbter Flüssigkeit. Diese enthielt 35 rote Blutkörperchen und 10 mononukleäre Zellen im Kubikzentimeter. Nonne-Apelt negativ. Unmittelbar nach der Lumbalpunktion wurde eine Einblasung von Luft in den Spinalkanal mit folgender Röntgenuntersuchung vorgenommen (cf. JACOBÆUS). Wenn nämlich diese eine Luftansammlung an irgend einer Stelle des Rückenmarkkanals zeigte, so würde dies stark für die Gegenwart eines Hindernisses für die Luftpassage an der oberen Grenze der Luftansammlung sprechen, eines Hindernisses, welches im vorliegenden Falle in erster Linie durch einen extramedullären Tumor gebildet werden könnte. Die Röntgenuntersuchung ergab nun folgendes Resultat: In der oberen Lumbal- und der Thoracalregion ist keine Luft sichtbar. Die in den Wirbelkanal eingeblasene Luft scheint sich in nicht unbedeutender Menge im dritten Ventrikel angesammelt zu haben. Im obersten Teile der Brustwirbelsäule sieht man eine ausgesprochen winklige, mit ihrer Konvexität nach links gerichtete Skoliose. Keine Zeichen eines destruktiven Prozesses.

Am ²⁰ 6 ist bezüglich der *Kranialnerven* vermerkt, dass die Pu-






-  Anästhesie.
 Hypästhesie schweren Grades.
 Hypästhesie leichteren Grades.

Fig. 1.

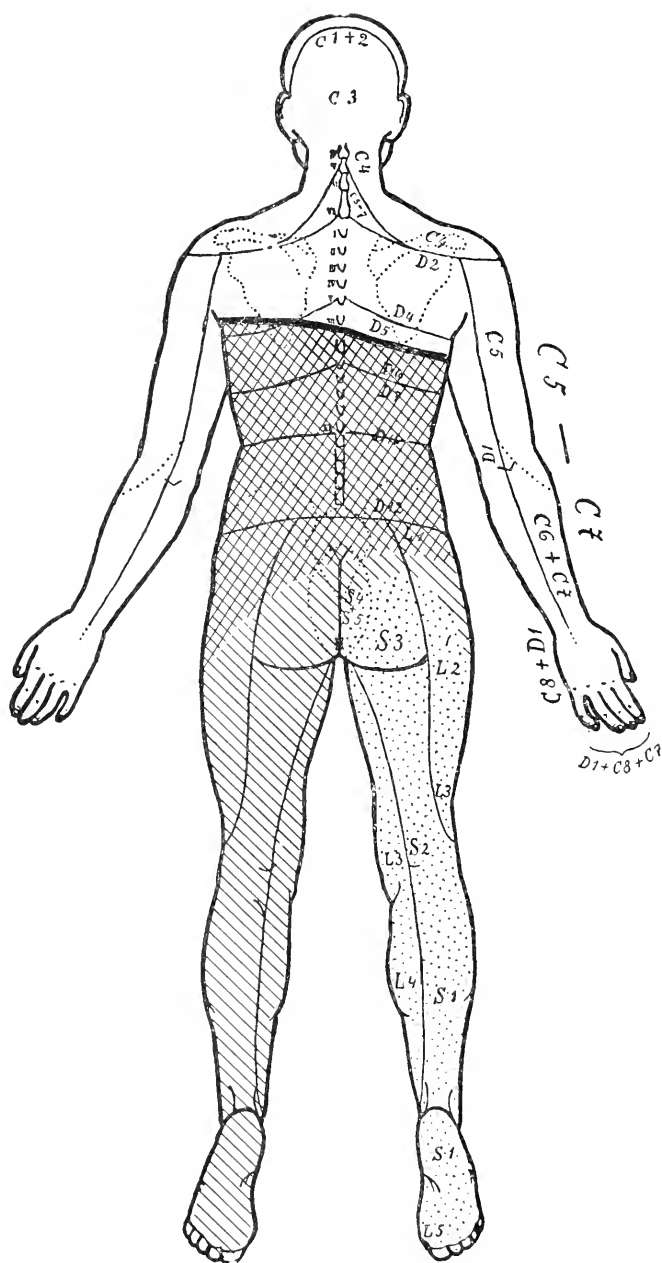


Fig. 2.

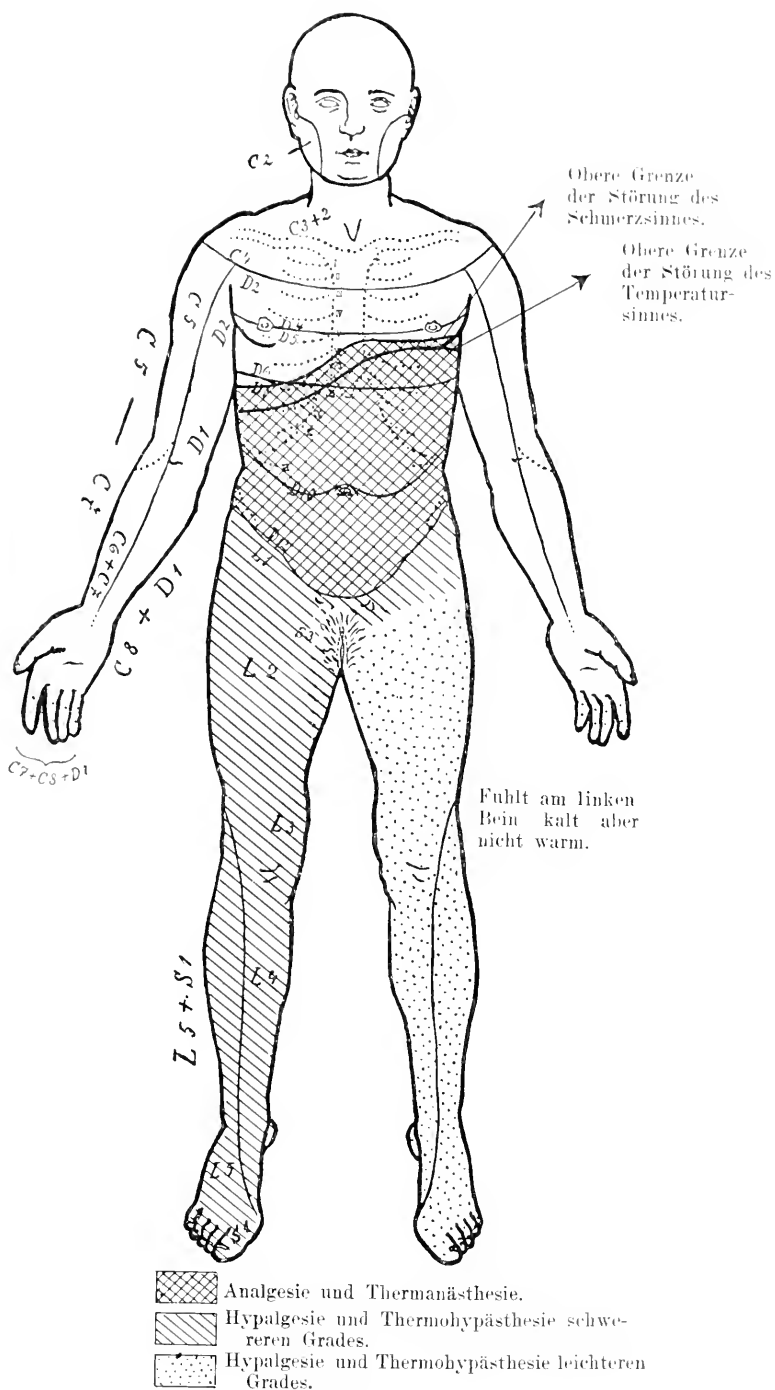


Fig. 3.

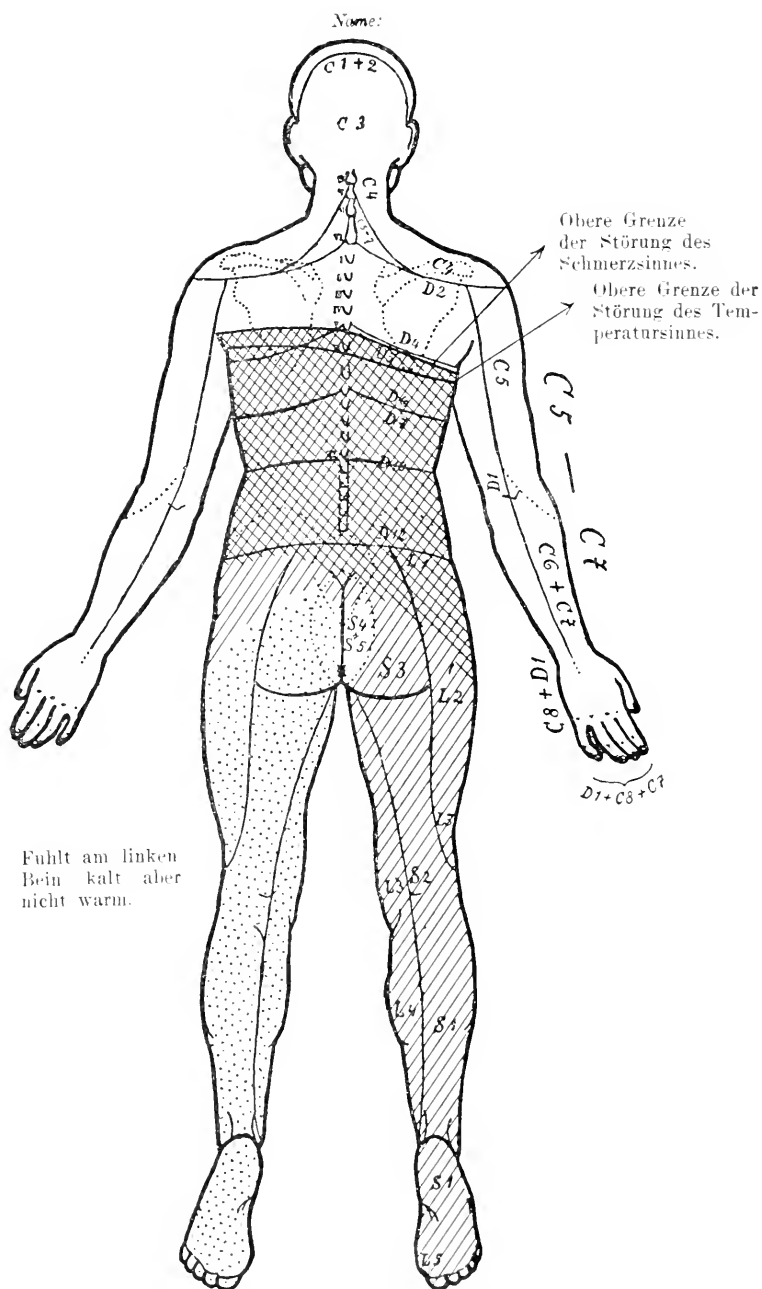


Fig. 4.

pillenreaktion ohne Besonderheiten ist, dass ein schwacher Nystagmus bei extremer Blickrichtung sowohl nach rechts wie auch nach links vorhanden ist und dass die Rachenreflexe bedeutend, auf beiden Seiten gleich stark, herabgesetzt sind. Ferner betreffs der *spinalen Motilität*, dass die Kraft der Bauchmuskulatur sehr schwach ist, so dass die Patientin sich ohne Hilfe der Arme nicht im Bett aufsetzen kann; bei Versuchen, sich aufzusetzen, spannen sich die Bauchmuskeln auf beiden Seiten gleich stark. Die Patientin kann nun den linken Fuss nicht von der Unterlage abheben, kann ihn jedoch durch Beugung des Knies ein wenig auf derselben verschieben. Im linken Hüftgelenk ist die grobe Kraft für die Abduktoren, die Strecker und die Beuger stark herabgesetzt, für die Adduktoren etwas verringert. Im Kniegelenk ist sie für die Strecker bedeutend herabgesetzt, noch mehr aber für die Beuger. Im Fussgelenk und in den Zehengelenken bedeutende Herabsetzung für sämtliche Bewegungen. Auch im rechten Bein ist nun eine deutliche Parese vorhanden. Das gestreckt gehaltene Bein kann so weit emporgehoben werden, dass der Fuss sich etwa 50 cm über der Unterlage befindet; die Patientin vermag jedoch das Bein nicht in dieser Stellung zu halten. Im rechten Knie- und Fussgelenk ist das Bewegungsvermögen ohne Besonderheiten.

Sensibilität: Hautsinne ungefähr wie früher mit der gleichen oberen Grenze. Der Muskelsinn ist auf der rechten Seite normal, im linken Bein, auch im Hüft- und Kniegelenk, bedeutend herabgesetzt.

Reflexe: Der rechte obere Bauchreflex lässt sich leicht auslösen, der mittlere und der untere mit einiger Schwierigkeit. Dabei wird der Nabel nach oben und rechts gezogen. Auf der linken Seite keine Bauchreflexe. Die Patellarreflexe sind auf beiden Seiten lebhaft, jedoch auf der rechten Seite bedeutend stärker als links. Kein gekreuzter Adduktorreflex. Patellar- und Fussklonus auf der linken Seite vorhanden; Patellarklonus auf der rechten Seite angedeutet.

Ab und zu hat die Patientin unter Gürtelgefühl um den unteren Teil des Thorax zu leiden.

Am ⁹ 7 wurde die Patientin mit der Diagnose: Tumor medullae spinalis mit oberer Grenze bei Th. 3 nach der Chirurgischen Klinik (Journal Nr. A 385 1920) verlegt. Die Frage der intramedullären Lokalisation wurde offen gelassen. Es wurde in der Höhe des 2. 4. Brustwirbels eine Laminektomie vorgenommen. Die Zerebrospinalflüssigkeit spritzte heraus, stand also offenbar unter hohem Druck; die ausgeflossene Menge betrug 4—5 Esslöffel. Am Rückenmark konnte nichts Abnormes entdeckt werden. Der Zustand der Patientin war, was die Sensibilität und Motilität betrifft, nach der Operation unverändert.

Am ²¹ 7 wurde die Patientin auf die innere Abteilung zurückverlegt. Mittlerweile waren Dekubitalgeschwüre über dem Sakrum und über dem rechten Trochanter sowie an den Fersen entstanden. Ausserdem war die Blase paretisch, sodass sie katheterisiert werden musste.

⁵ 9. Beinahe vollständige Paralyse in beiden Beinen mit bedeutender Atrophie der Muskulatur. Im linken Bein ist nur eine geringe Beweglichkeit in den Zehen übrig geblieben. Das rechte Bein kann die Patientin im Bett ein wenig anziehen, die Beweglichkeit der Zehen ist etwas besser als auf der linken Seite. Wegen des schlechten Zustandes der Patientin ist es schwer, eine Sensibilitätsprüfung genau auszuführen; das Resultat einer solchen ist indessen folgendes: Der Berührungssinn am Bauch ist aufgehoben und am rechten Bein stärker herabgesetzt als am linken. Analgesie, Kälte- und Wärmeanästhesie am Bauch und am rechten Bein mit réflexe de défense. Am linken Bein Hypalgesie, leichte Hypästhesie für kalt und bedeutende Hypästhesie für warm. Der Muskelsinn ist, wenigstens in den Zehen- und Fussgelenken, herabgesetzt, möglicherweise auf der linken Seite etwas stärker.

Reflexe: Bauch-, Knie- und Achillessehnenreflexe fehlen. Babinski auf der linken Seite positiv, auf der rechten Seite negativ.

Die Patientin muss ständig katheterisiert werden. Niemals unfreiwilliger Urinabgang. Stuhl nur nach Einlauf. Handtellergrösse Dekubitalgeschwüre über dem Sakrum und über dem rechten Trochanter. Mumifikation an den Fersen.

⁷ 9. In den Armen, wo weiterhin keine sicheren Motilitäts- oder Sensibilitätsstörungen nachgewiesen werden können, wird jedoch eine gewisse Spastizität bei Bewegungen beobachtet, besonders in den Ellbogengelenken. Ausserdem werden bisweilen kleine unfreiwillige Muskelzuckungen in den Armen beobachtet, ebenso in den Beinen und in der Bauchmuskulatur. Auch durch Berührung lassen sich die Zuckungen leicht auslösen.

¹¹ 9. Das Dekubitalgeschwür über dem rechten Trochanter ist weiter in die Tiefe gedrunken, wobei das Gewebe nekrotisiert ist, und sich tiefe Taschen zwischen den Muskeln gebildet haben. Das Geschwür sondert übelriechendes Sekret ab. Auch der Trochanter major des Humerus ist angegriffen und spröde.

²⁰ 9. Bei Prüfung der Patellarreflexe erhält man auf der linken Seite eine träge Zuckung des Quadriceps und Sartorius. Gekreuzter Adduktorreflex bei Perkussion der rechten, nicht aber der linken Patella.

Untersuchungen, welche in der Zeit zwischen dem ³⁰ 8 und dem ¹³ 10 ausgeführt wurden, zeigten eine ständig grösser werdende Menge von weissen Blutkörperchen und Bakterien im Urin.

¹⁴ 10. Allgemeinzustand sehr schlecht. Die Patientin hat hohes Fieber, bisweilen Schüttelfrost.

Das Dekubitalgeschwür über dem rechten Trochanter hat an Grösse zugenommen. Der blossgelegte Knochen ist spröde und zeigt Eiterpfropfe. Grosse Taschen in der Umgebung des Geschwürs. Auch das Dekubitalgeschwür über dem Sakrum ist grösser geworden. Kleinere Dekubitalgeschwüre an den Fersen und an den Knien.

²⁰ 10. Mors marantico et septicio modo.

Obduktion: (Nr. 224 1920).

Rückenmark: Die harte Rückenmarkshaut zeigt aussen in der obe-

ren Thoracalregion einige bräunlich pigmentierte Flecke, deren Durchmesser kaum 10 mm beträgt. Die Cervical- und die oberen Thoracalteile des Rückenmarkes haben eine in dorsoventraler Richtung abgeplattete Form. Die Konsistenz dieser Teile ist etwas lockerer und weicher als normal. Beim Einschneiden sieht man, dass der Zentralkanal im Cervical-, Thoracal- und Lumbalabschnitte sehr weit und zusammengefallen ist.

Bei der Obduktion fanden sich im übrigen Bronchopneumonien im Unterlappen der rechten Lunge, eine akute Bronchitis, akute Splenitis, fettige Degeneration der Leber, akute Nephrose und Cystitis.

Makroskopische Beschreibung des in Formalin gehärteten Präparates vom verlängerten Mark und Rückenmark:

Verlängertes Mark ohne Besonderheiten.

Rückenmark: Die hinten gespaltene Dura zeigt in ihrem obersten Teile auf der rechten Seite eine nennenswerte Verdickung, welche eine Mächtigkeit von ungefähr 2 mm erreicht. Die Dicke nimmt nach abwärts bis zum 5. Cervicalsegment allmählich ab, worauf eine gleichmässige, mässig starke, diffuse Verdickung beginnt. Entsprechend der dickeren Partie sieht man auf der Innenseite der Dura eine Anzahl brauner Pigmentierungen von Stecknadelkopfgrosse bis zu einem Durchmesser von 5 mm, offenbar Zeichen alter Blutungen. Der mit fortlaufenden Seidennähten wieder geschlossene Operationschnitt entspricht Th. 2—Th. 4. Der linke Teil der Dura zeigt eine mässige Verdickung entsprechend C. 1—C. 5 und ist weiterhin von Th. 4 an abwärts gleichmässig verdickt. Eine Anzahl unbedeutender brauner Pigmentierungen findet sich im oberen Teil und eine grössere, ungefähr 1 cm lange, in der Höhe von Th. 11.

Die weichen Häute zeigen eine diffuse Verdickung.

Das Rückenmark selbst ist in der Cervical- und Thoracalregion dorsoventral abgeplattet, besonders im Gebiete von C. 3 und C. 4; hier kann vorn in der Mittellinie eine deutliche rinnenförmige Einsenkung beobachtet werden.

Mikroskopische Beschreibung:

Vom verlängerten Mark wurden Schnitte von verschiedenen Stellen, vom Rückenmark Schnitte aus den verschiedenen Segmenten in seinem ganzen Verlauf untersucht. In der Regel wurden die Schnitte in Celloidin eingebettet und teilweise nach der Methode von WEIGERT (Modifikation nach PAL), teilweise mit Hämatoxylin-van GIESON gefärbt. Einige Schnitte wurden statt dessen in Paraffin eingebettet und teils mit HEIDENHAIN'S Eisenalaunhämatoxylin, teils mit Hämatoxylin-van GIESON gefärbt.

Entsprechend der ganzen Länge des verlängerten Markes und des Rückenmarkes zeigen die weichen Häute eine ziemlich bedeutende diffuse Verdickung von bindegewebiger Natur. In der ganzen Schnittserie kann man einen grossen Gefässreichtum mit einer bedeutenden Vermehrung des perivaskulären Bindegewebes beobachten.

Die *Medulla oblongata* zeigt Degeneration der GOLLschen Stränge und Kerne, ist aber sonst ohne Besonderheiten. (Fig. 5.)

Die Untersuchung der Schnitte des *Rückenmarkes* ergibt folgendes:

1. *Cervicalsegment*: Ausser der Degeneration der GOLLschen Stränge, von der die am weitesten lateral gelegenen Teile ausgenommen sind, beobachtet man eine Degeneration der hinteren Wurzelfasern. Der Zentralkanal ist stark erweitert und hat seine Hauptausdehnung in querer Richtung. Er wird von einer starken Wand wellenförmig angeordneten Bindegewebes begrenzt. In diesem Bindegewebe sieht man in der linken lateralen Partie eine Hämosiderinablagerung. Die mediale Partie der vorderen Wand der Höhle wird durch eine Ependymzellenschicht gebildet, die eine deutliche, wenn auch mässige Proliferation aufweist. In der Umgebung der Höhle befindet sich eine Gliose von bedeutender Ausdehnung, die beiderseits über das Gebiet der CLARKEschen Säule hinaus sich in das Seitenhorn und die basalen Teile des Vorder- und des Hinterhornes hineinerstreckt. Die Commissura grisea anterior und posterior sind zerstört, die Commissura anterior alba ist dagegen erhalten. Die Gliose erreicht ihre grösste Mächtigkeit lateral auf beiden Seiten. (Fig. 6.)

3. *Cervicalsegment*: Das Bindegewebe ist in diesem Schnitt nicht so mächtig entwickelt und hauptsächlich hinten angesammelt, wo es eine in der Richtung gegen den Suleus medianus posterior verlaufende Bucht begrenzt. Im übrigen wird die Wand der Höhle hier zunächst von einer Ependymzellenschicht gebildet, welche an vielen Stellen eine deutliche Proliferation aufweist. In der Umgebung dieses Gebietes beginnt die mächtige Gliose.

Auf den folgenden Schnitten nimmt das Bindegewebe allmählich wieder zu.

8. *Cervicalsegment*: Auf diesem Schnitt finden wir, dass die Höhle zu einer in querer Richtung verlaufenden Spalte geworden ist und direkt von der Gliose begrenzt wird, deren innerster Teil durch ein Flechtwerk von hauptsächlich parallel verlaufenden, dicht aneinander liegenden Gliafasern gebildet wird. Das Bindegewebe breitet sich unmittelbar vor und parallel mit der Höhle aus und ist teilweise recht locker; es bildet langgestreckte Maschen. Gefässe und perivaskuläres Bindegewebe haben bedeutend an Menge zugenommen. An der Stelle des Zentralkanals, unmittelbar vor der Höhle, sieht man eine proliferative Anhäufung von Ependymzellen und Derivaten derselben. Geringe Hämosiderineinlagerung im linken Winkel der Höhle.

Schnitt für Schnitt können wir den immer grösser werdenden Umfang des Prozesses verfolgen.

Im 3. *Thoracalsegment* umfasst derselbe so gut wie die ganze linke Markhälfte, und die Gliose sowie die Hohlenbildung reichen bis zum vordersten Teil des zerstörten Vorderhornes. Ausserdem sieht man auf der linken Seite eine gesondert liegende, sagittal gestellte, von wellenförmigem Bindegewebe begrenzte Höhle. Sie liegt hinter dem lateralen Ende der Haupthöhle und steht mit dieser, nach dem

nächstfolgenden Schnitte zu schliessen, in Kommunikation. Deutlich sichtbare Reste der weissen Substanz finden sich nur noch in unmittelbarer Umgebung der Fissura spinalis anterior und am lateralen Rande. Auf der rechten Seite biegt die Haupthöhle im Bogen nach rückwärts um. Hier ist das Hinterhorn vollständig zerstört und zum grössten Teil auch das Vorderhorn. Auch die Commissura anterior alba ist verschwunden. Entsprechend dem Zentralkanal wird die Höhle von Ependymzellen begrenzt, die in einer mehrfach unterbrochenen Reihe angeordnet sind. Ausserhalb dieser Reihe finden sich ähnliche Zellen in starker Proliferation.

Im 8. *Thoracalsegment* scheint die Ausbreitung des Prozesses ihr Maximum erreicht zu haben. In der linken Hälfte des Schnittes ist nur eine sehr geringe Menge weisser Substanz zurückgeblieben, und in der rechten Hälfte erstreckt sich der syringomyelische Prozess weit über die Grenzen der grauen Substanz hinaus. Der Hohlraum zeigt nun eine sehr unregelmässige Form, und an vielen Stellen gehen enge Buchten von ihm aus. Zahlreiche Gewebsinseln liegen isoliert im Lumen. Diese und einige Hervorragungen der Wand lassen wohl auf Gebilde schliessen, die von dieser in's Lumen hineinragen und in ihrer Gestalt eine gewisse Ähnlichkeit mit Chorionzotten aufweisen. Sie bestehen entweder ausschliesslich aus Bindegewebe oder es findet sich in ihrem Zentrum Gliagewebe. Die früher genannte Ependymzellenproliferation findet man in einem grösseren derartigen Vorsprung von halbinselähnlicher Form wieder. Die beschriebenen Gebilde sind in ziemlich grosser Zahl auch im 7. *Thoracalsegment* und in den auf das 8. Segment folgenden Teilen des Thoracalmarkes vorhanden und finden sich in geringer Menge auch in den oberen Teilen desselben vor. (Figg. 7 und 8.)

Die folgenden Schnitte zeigen eine kontinuierliche Abnahme des Prozesses.

Im 10. *Thoracalsegment* erkennt man, dass die Commissura anterior alba wieder auftritt. Die Höhle ist wieder regelmässiger und fast rein frontal gestellt; sie ist ein wenig hinter der isoliert liegenden Ependymzellenproliferation gelegen.

Im 11. *Thoracalsegment* ist auf der linken Seite der Vorderstrang vollständig zerstört und ebenso die an der Fissura spinalis anterior gelegene Partie, welche ja der Pyramidenvorderstrangbahn entspricht.

Im 1. *Lumbalsegment* ist auf der linken Seite vom Vorderhorn die vorderste Partie und von der weissen Substanz eine bedeutend grössere Menge vorhanden als im 8. *Thoracalsegment*. Auf der rechten Seite ist das Vorderhorn dem Anschein nach ungeschädigt, und das gleiche scheint auch mit dem Hinterhorn der Fall zu sein, abgesehen von seiner medialsten Partie mit der CLARKESchen Säule. Der syringomyelische Prozess hat seine hauptsächlichste Lokalisation links von der Mittellinie und reicht dort bis zum lateralen Rande. Die Wand der weiterhin frontal gestellten Höhle wird überall von Bindegewebe gebildet. Die Commissura anterior alba tritt nun deutlicher hervor.

3. *Lumbalsegment*: Die Ausbreitung der Gliose hat bedeutend abgenommen. Ihre Hauptmasse hat hier die Form eines spitzen Win-

kels, dessen einer Schenkel von links nach rechts verläuft, während der andere nach hinten und medial gerichtet ist. Die in der Gliose befindliche mit Bindegewebe ausgekleidete Höhle hat eine entsprechende Form. Die Spitze der Gliose reicht in den medial und basal gelegenen Teil des linken Hinterhornes hinein. Nach rechts hin erstreckt sich der Prozess kaum über die Mittellinie. Die Ependymzellenproliferation liegt hier mit umgebender Gliose für sich getrennt. Unmittelbar hinter der Gliose sieht man eine Partie mit einer reichlichen Menge von Gefässen und gefässreichem Bindegewebe.

Auf dem nächstfolgenden Schnitt sieht man den letzten Rest des spitz auslaufenden Hauptteiles der Gliose, in dem jetzt keine sicher zu beobachtende Höhlenbildung mehr vorhanden ist. Die Commissura anterior alba hat nun wieder ein normales Aussehen angenommen, und auch die Commissura grisea anterior und posterior scheinen wieder vorhanden zu sein. Die mehrfach genannte zentrale Ependymzellenproliferation findet sich auch hier wie bisher und setzt sich, von einer mässigen Menge gliotischen Gewebes umgeben, als einzige Veränderung in sämtlichen folgenden Schnitten bis zum kaudalen Ende des Rückenmarkes fort. Der syringomyelische Prozess hat hier offenbar den Charakter eines sogen. *Gliastiftes* (Fig. 9).

Es handelte sich in diesem Falle also um eine Rückenmarksaaffektion bei einer 51-jährigen Frau, welche 8 Monate vor ihrer Aufnahme mit Reizsymptomen in Form von Gürtelgefühl und stechenden Schmerzen in der linken Seite des Bauches begonnen hatte. Einen Monat später trat ein Gefühl von Steifheit im linken Bein auf, und noch einige Monate später stellte sich das gleiche Gefühl auch im rechten Bein ein. Ein paar Wochen vor ihrer Aufnahme begannen im linken Bein Schmerzen aufzutreten, wenn sie sich anstrengte. Ausserdem waren zuweilen Zuckungen in einem der beiden Beine oder in der linken Seite des Bauches aufgetreten. Bei ihrer Aufnahme in's Krankenhaus konstatierte man eine spastische Parese im linken Bein, in beiden Beinen Ataxie und eine gewisse Unsicherheit der Hautsinne und des Muskelsinnes, letzteres besonders im linken, Unsicherheit der Hautsinne auch am Bauch. Bei der Untersuchung nicht ganz einen Monat später hatten die Symptome wesentlich zugenommen. Es wurde jetzt die interessante Beobachtung gemacht, dass in der kurzen Zeit seit der ersten Untersuchung eine, wenn auch nicht vollkommen reine, *Brown-Séquardsche Lähmung* aufgetreten war: starke Parese sowie ausgesprochene Störung des Muskelsinnes am linken Bein, ausgesprochene Störung des Schmerz- und des

Temperatursinnes am rechten Bein. Ausserdem waren auf mehr als der ganzen unteren Hälfte des Rumpfes sämtliche Hautsinne aufgehoben. Noch einen Monat später hatten die Symptome weiterhin zugenommen. Die Bauchmuskulatur war nun paretisch geworden, und die Bauchreflexe waren auf der linken Seite verschwunden. Die Arme zeigten hinsichtlich ihrer Motilität und Sensibilität normale Verhältnisse. Die Patientin hatte bisweilen ein lästiges Gürtelgefühl rings um den unteren Teil des Thorax.

Es war also klar, dass sich im Dorsalmark ein rasch fortschreitender Prozess abspielte, der Tendenz zu einer vollständigen Leitungsunterbrechung zeigte und bisher besonders die linke Rückenmarkshälfte betroffen hatte.

Die Diagnosen, an die man daher zu denken hatte, waren also vor allem Kompressionsmyelitis, Lues oder Rückenmarkstumor. Eine vertebrale Affektion und vor allem eine Spondylitis konnte mit ziemlich grosser Sicherheit ausgeschlossen werden und damit auch der Gedanke an eine Kompressionsmyelitis. Auch um Lues konnte es sich wohl kaum handeln, denn die Wassermannsche Reaktion war negativ, sowohl im Blute als auch in der Lumbalflüssigkeit, und auch die Nonne-Apelt'sche Reaktion war negativ. Sowohl das Symptomenbild wie auch der Verlauf passten dagegen so gut zu einem Tumor, dass diese Diagnose als hinreichend motiviert betrachtet wurde. Dem Fehlen von Blasensymptomen wurde wegen der noch inkompletten Querschnittsschädigung keine entscheidende Bedeutung beigemessen. Es erhob sich die wie gewöhnlich schwierige Frage: extra- oder intramedullärer Tumor. Auf Grund einiger Umstände wurde ein intramedullärer Sitz für etwas wahrscheinlicher gehalten: einerseits wegen der verhältnismässig geringen Reizsymptome und andererseits wegen der grossen Breite der Rumpfanästhesie, die nicht weniger als 8—9 Thoracalsegmente umfasste. Da diese Rumpfanästhesie als ein Niveausymptom gedeutet wurde, so passte sie besser zur Annahme eines intramedullären Tumors. Auch das Resultat der Lufteinblasung in den Zentralkanal — rasche Passage der Luft bis zum Ventrikelsystem des Gehirns — schien für einen solchen zu sprechen. Dass dieser Umstand auch leicht durch das Vorhandensein einer Syringomyelie erklärt werden konnte, wurde wegen des raschen Verlaufes der Krankheit nicht weiter erwogen. Der Befund bei der zweiten Lumbalpunktion am

¹² 5. nämlich eine stark gelb gefärbte Cerebrospinalflüssigkeit und ein vermehrter Zellgehalt, schien ja beim ersten Blick stark für die Diagnose Tumor, besonders extramedullärer Tumor, zu sprechen, aber diese Erscheinungen verlieren alle Bedeutung und werden vollkommen erklärt durch die accidentelle Blutbeimischung bei der 8 Tage früher vorgenommenen Lumbalpunktion. Ein Beweis für diese Auffassung ist die Tatsache, dass bei der Lumbalpunktion am ²⁵ 5 die Flüssigkeit ungefärbt war und keine sicher nachweisbare Vermehrung des Zellgehaltes aufwies.

Die Diagnose wurde als sicher betrachtet, und die Patientin wurde zur Operation geschickt, wobei die Möglichkeit eines intramedullären Sitzes offen gelassen wurde. Nach SHERRINGTON's Regel wurde angenommen, dass der obere Pol des Tumors um 2 Segmente höher gelegen war als jenes Segment, welches der oberen, im übrigen deutlichen Grenze der Sensibilitätsstörung am Rumpf entsprach. Bei der Operation wurde indessen kein extramedullärer Tumor angetroffen, und man nahm daher an, dass es sich um einen intramedullären Tumor handle. Die Tumordiagnose im allgemeinen bekam eine gewisse Stütze durch das Hinzutreten der Blasenparese.

3¹ 2 Monate nach der Operation starb die Patientin, und die Sektion zeigte, unerwartet genug, dass eine Syringomyelie vorlag. Es hätte jedoch diese Diagnose schon klinisch gestellt werden können. Zunächst hätten die Dekubitalgeschwüre Verdacht erwecken sollen. Solche Geschwüre können wohl bei fast jedem beliebigen Prozesse auftreten, auch bei einem Tumor, aber ihre intensive Malignität sprach doch in gewissem Sinne für das Vorhandensein einer Syringomyelie. Entscheidend für diese Diagnose, wenn auch nicht so in's Auge fallend, waren die deutlichen Zeichen des Fortschreitens des Rückenmarksprozesses sowohl nach oben als auch nach unten. Wohl konnten bei der während der letzten Zeit ihrer Erkrankung sehr stark herabgekommenen und unwilligen Patientin einwandfreie Sensibilitätsuntersuchungen leider nicht ausgeführt werden, aber es traten statt dessen einige Symptome auf, welche auf ein solches Fortschreiten nach beiden Richtungen hindeuteten, nämlich Spastizität und Zuckungen in den Armen, der im Krankenblatt besonders erwähnte langsame und schwache Patellarreflex im linken Bein und das schliessliche Verschwinden der Reflexe in den Beinen. Dass an der Diagnose

festgehalten wurde, beruhte hauptsächlich auf dem raschen Verlauf, der so ganz und gar von dem abwich, was wir bei der Syringomyelie zu finden gewohnt sind. Ausserdem konnten während des septisch-marantischen Zustandes der Patientin degenerative Prozesse, funikuläre Myelitisherde, nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Sub finem vitae hätte jedoch die richtige Diagnose gestellt werden können. Nun kann man sich fragen, ob dies nicht schon vor der Operation möglich gewesen wäre. Ein Umstand, der geeignet war, gegen die Diagnose Tumor Bedenken zu erregen, war das anfängliche Fehlen von Blasenstörungen. Da indessen die Leitungsunterbrechung keine vollständige war, so wurde diesem Umstande, wie erwähnt, keine entscheidende Bedeutung beigemessen. Eigentlich sind es zwei Symptome, welche den Verdacht auf Syringomyelie hätten lenken können, nämlich der Nystagmus und das Verhalten der Rachenreflexe. Nystagmus war zunächst nicht vorhanden, trat aber recht bald auf und nahm während der Beobachtungszeit vor der Operation zu. Die Rachenreflexe, welche schon zu Beginn schwach waren, nahmen nach und nach ab und verschwanden. Diese beiden Symptome sind ja recht vage und schwer zu deuten, aber sie sprachen doch in gewisser Beziehung für eine Schädigung auch höher oben als im Rückenmark, und da nicht die geringste Veranlassung vorlag, einen der häufigeren Prozesse, eine disseminierte Sklerose oder eine Lues anzunehmen, so hätte die Möglichkeit, dass eine Syringomyelie vorlag, schon vor der Operation ernsthaft erwogen werden sollen.

Die Symptome lassen sich durch den anatomischen Befund recht gut erklären. Dass der Prozess, der im unteren Teil des Brustmarkes am stärksten ausgesprochen war, daselbst auch seinen Anfang genommen hat, ist wohl sehr wahrscheinlich. In Übereinstimmung damit begannen auch die Symptome mit einer spastischen Parese in den Beinen. Ferner wurde post mortem festgestellt, dass der Prozess in der linken Hälfte des Rückenmarkes ausgedehnter war als in der rechten. Im Zusammenhang damit steht die im linken Bein am stärksten hervortretende Parese und eine daselbst vorhandene Störung des Muskelsinnes, während Schmerz- und Temperatursinn am rechten Bein stärker herabgesetzt waren. Mit dieser hochgradigen Destruktion des Brustmarkes wird auch die Bauchmuskelparese erklärt. Die eigentümlichen recht stark hervortretenden

Reizsymptome, das Gürtelgefühl und die Zuckungen dürften wenigstens teilweise in der post mortem nachgewiesenen chronischen Pachy- und Leptomeningitis ihre Erklärung finden. Eigentümlich ist es jedoch, dass diese Symptome im Bauch und in den Beinen am ausgeprägtesten waren, während sich die stärksten entzündlichen Verdickungen der Rückenmarkshäute weiter oben fanden. Dagegen ist es nicht möglich, auf Grund des anatomischen Befundes mit den schweren Zerstörungen, die beim Tode vorlagen, die sensible Dissoziation in ihren Einzelheiten zu erklären, besonders hinsichtlich des Wärmesinnes. Dass die Arme bei den ersten Untersuchungen von Störungen frei waren, ist im Hinblick auf die wahrscheinlichste initiale Topographie des Prozesses nicht zu verwundern. Dass noch unmittelbar vor dem Tode daselbst keine sensiblen Störungen beobachtet wurden, muss zweifellos der in der Krankengeschichte betonten Unmöglichkeit zugeschrieben werden, sub finem vitae eine einwandfreie Sensibilitätsuntersuchung vorzunehmen. Dass die post mortem festgestellten Erscheinungen innerhalb des Halsmarkes ohne sensible Ausfallserscheinungen hätten bestehen können, ist offensichtlich undenkbar, um so mehr, als motorische Symptome von Seiten der Arme vorlagen.

In seinem Lehrbuch der Nervenkrankheiten⁸ hat OPPENHEIM (6, S. 480—481) 7 Kriterien für die Differentialdiagnose zwischen Syringomyelie und Rückenmarkstumor aufgestellt. Es dürfte von Interesse sein, zu untersuchen, wie sich eine Anwendung derselben auf den vorliegenden Fall gestaltet hätte:

1. Radikuläre Symptome fehlen bei der Syringomyelie. Besonders gilt dies von den hinteren Wurzeln. — In der Tat fehlten unzweideutige derartige Symptome, und damit besass also die Diagnose Syringomyelie eine Stütze. Da indessen die Anästhesie am Rumpf eine totale war, und daher fälschlicherweise angenommen wurde, dass sie radikulären Ursprungs sei, wurde die Diagnose Tumor für die wahrscheinlichere gehalten. Ausserdem wurde angenommen, dass die grosse Höhengausbreitung der Rumpfanästhesie auf einen intramedullären Sitz hinwies und dadurch ihre Erklärung bekam.

2. Überhaupt treten Reizsymptome bei Syringomyelie der Hauptsache nach in den Hintergrund. Hier waren sowohl sensorische Reizphänomene — Schmerzen —, als auch motorische — klonische Zuckungen — vorhanden, und diese Umstände würden also für Tumor sprechen. Es hat jedoch, wie OPPENHEIM hervorhebt, die gegebene Regel keine allgemeine Gültigkeit.

3. Vasomotorische und besonders trophische Störungen sprechen für Syringomyelie. Solche Störungen fehlten wohl während der ersten Monate des Krankenhausaufenthaltes, und im Hinblick darauf lag die Tumordiagnose während dieser Zeit näher. Als sie später, etwas mehr als 3 Monate vor dem Tode auftraten, hätten sie indessen, wie früher erwähnt wurde, wegen ihrer intensiven Malignität den Verdacht auf Syringomyelie erwecken sollen.

4. Die Anästhesie hat bei der Syringomyelie Hinterhornstypus, d. h. es handelt sich um eine homolaterale, »segmentale« Thermanästhesie und Analgesie. Bei Tumor dagegen findet sich gleichzeitig eine kontralaterale Anästhesie im unteren Teil des Körpers, die einer Brown-Séquardschen Lähmung entspricht, in der Hauptsache jedoch ebenfalls eine Thermanästhesie und Analgesie ist. Da die Rumpfanästhesie eine totale war und als Niveauanästhesie gedeutet wurde, und da ausserdem der Brown-Séquardsche Symptomenkomplex relativ deutlich war, so sprach dies recht stark für Tumor.

5. Die Symptomatologie weist bei der Syringomyelie auf eine Ausbreitung des Prozesses hauptsächlich in vertikaler Richtung, bei extramedullären Tumoren in transversaler Richtung hin. Bleibt also eine Lähmung ungewöhnlich lange Zeit bestehen oder verbleibt sie in dem Brown-Séquardschen Stadium, während die Symptomatologie auf eine Ausbreitung in vertikaler Richtung hindeutet, so spricht dies entschieden für Syringomyelie. Eine Ausbreitung in vertikaler Richtung wurde vor der Operation nicht beobachtet, wohl aber eine solche in transversaler Richtung; und die Zeit, während welcher der Brown-Séquardsche Symptomenkomplex vorhanden war, währte keineswegs länger, als man bei einer Geschwulst erwarten konnte. Diese Umstände sprachen also zur Zeit der Operation für die Diagnose Tumor. Später jedoch — *sub finem vitae* — fanden sich deutliche Zeichen einer Ausbreitung des Prozesses sowohl nach aufwärts wie auch nach abwärts. Zu

diesem Zeitpunkt hätte also, wie früher ausgeführt wurde, die Diagnose gestellt werden können.

6. Der Verlauf ist bei Syringomyelie in der Regel noch schleppender als bei Tumor. In diesem Fall war der Verlauf ja ein sehr rascher und stützte zweifellos die Diagnose Tumor.

7. Die höheren Grade von Skoliose und Kyphoskoliose finden sich besonders bei Syringomyelie. Hier bestand keine sichtbare Skoliose: nur im Röntgenbild konnte eine solche beobachtet werden. In dieser Hinsicht fehlte also ein Anhaltspunkt für Syringomyelie.

Es ergibt sich also, dass in Anbetracht der Art, wie die Rumpfanästhesie gedeutet wurde, auch die Anwendung der Oppenheimschen Kriterien zur Stellung der Diagnose Tumor geführt hätte.

Im Hinblick auf den beschriebenen Fall habe ich die Literatur durchsucht,¹ um ähnliche Fälle zu finden, d. h. solche, bei denen Symptome von Seiten der Arme fehlen, und ein mehr oder weniger deutlich ausgesprochener Brown-Séquardscher Symptomenkomplex vorhanden ist. Dabei ergab es sich indessen, dass solche Fälle sehr selten sind. Es enthalten beispielsweise so grosse Kasuistiken wie die von BÄMLER² und DIMITROFF³ keinen derartigen Fall, und überhaupt habe ich keinen solchen durch die Sektion bestätigten Fall angetroffen. Es gibt indessen einige Fälle, die in ihrem klinischen Symptomenbild mit dem vorliegenden so nahe übereinstimmen, dass sie hier eine kurze Erwähnung verdienen.

Die grösste Ähnlichkeit bietet ein von ABBE und COLEY (1) publizierter Fall. Es handelt sich um einen 26-jährigen Mann, bei dem die ersten Symptome im Alter von 21 Jahren aufgetreten waren.

¹ Durchgesehene Zeitschriften: Index catalogue. — Neurol. Centralblatt. — Journ. of Nerv. and Ment. Disease. — Revue neurologique. — Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde. — Zeitschrift für die gesamte Neur. und Psych. — Folia neurobiologica. — Jahresber. ü. d. Leist. und Fortschr. auf dem Geb. d. Neur. und Psych. — Brain. — Archives de Neurologie.

² BÄMLER, ANNA: Über Höhlenbildungen im Rückenmark. Zürich 1887. Auch im D. Archiv f. klin. Med., Bd 49, 1887, S. 443.

³ DIMITROFF, S.: Über Syringomyelie. Archiv f. Psych. u. Nervenkr., Bd XXVIII, 1896, S. 582 und XXIX, 1897, S. 299.

Status: Spastische aber nicht vollständige Paraplegie in den Beinen, rechts ausgesprochener als links. Pat. geht nur mit Schwierrigkeit und muss Stöcke benutzen. Gesteigerte Reflexe und Fussklonus, auf der rechten Seite stärker als links. An der rechten Rumpfhälfte findet sich an der Vorder- und Rückseite taktile Anästhesie, Thermanästhesie und Analgesie mit einer oberen Grenze bei Th. 8, hinabreichend bis zur Leistenbeuge resp. Glutäalfurche; Wärme- und Schmerzinn sind am deutlichsten herabgesetzt. Sehr leichte Herabsetzung sämtlicher Hautsinne des rechten Beines. Auf der linken Seite findet sich taktile Anästhesie in der Lumbalregion und im entsprechenden Gebiete auf der Vorderseite. Hypästhesie des linken Beines; Thermanästhesie und Analgesie ungefähr von Th. 12 an nach abwärts, das ganze Bein umfassend. Der Muskelsinn im linken Bein ist recht gut, aber auf der rechten Seite besser. Pat. leidet auch an einer leichten Blasenparese und Obstipation und hat häufige Muskelzuckungen und etwas Schmerz in den Beinen, im linken Bein ausserdem das Gefühl des Einschlafens.

Hier lag also eine unvollständige Brown-Séquardsche Lähmung vor, und als die nächstliegende Diagnose wurde eine unvollständige transversale Myelitis angesehen. Auf Wunsch des Patienten wurde indessen die Operation vorgenommen, da die Möglichkeit eines Tumors nicht ausgeschlossen werden konnte. Es wurde an dem IX., X. und XI. Brustwirbel eine Laminektomie vorgenommen. Man fand eine spindelförmige Verdickung des Rückenmarkes und palpizierte eine zentral gelegene Cyste, aus der sich bei Punktion eine farblose Flüssigkeit entleerte. Einen Tumor fand man nicht. Nach einer kurzen Verschlechterung unmittelbar nach der Operation stellte sich allmählich wieder der gleiche Zustand wie vor derselben ein. 5 Monate später trat indessen plötzlich eine Verschlechterung ein, die Symptome nahmen zu, es trat eine Cystitis auf, die jeder Behandlung trotzte. Kurze Zeit nachher starb der Patient. Eine Sektion wurde nicht vorgenommen.

OPPENHEIM (5) hat folgenden Fall publiziert:

14-jähriges Mädchen. Starke Skoliose seit der Geburt. Seit einem Jahr Parese im rechten Bein, Gefühl des Einschlafens und besonders Kältegefühl in demselben. Im linken Bein bloss eine geringgradige Schwäche. Patellarreflexe auf beiden Seiten gesteigert, besonders rechts, wo auch Patellar- und Fussklonus ausgelöst werden können und ausserdem Babinski positiv ist. Der Berührungssinn ist intakt. Analgesie im linken Unterschenkel und Fuss: auf der rechten Seite ist das Schmerzgefühl an einzelnen Stellen abgestumpft. Thermohypästhesie an beiden Unterschenkeln und an den Füßen, auf der linken Seite am stärksten ausgesprochen. Die Haut am rechten Unterschenkel und Fuss fühlt sich kalt an. Keine Funktionsstörung in den oberen Extremitäten, auch nicht im Ausbreitungsgebiete der Hirnnerven. Im weiteren Verlauf der Krankheit verschwand der allerdings nur unvollständige Brown-Séquardsche Läh-

mungstypus, während sich eine spastische Paraparese in den Beinen und eine Blasenlähmung einstellten.

Folgender Fall wurde von SPILLER (8) publiziert:

36-jährige Frau. Schwäche im linken Bein mit Steigerung der Patellarreflexe, Patellar- und Fussklonus. Im rechten Bein dissoziierte Anästhesie. Fehlen der Sehnenreflexe. Babinski auf beiden Seiten positiv. Beim Gehen Spastizität im linken Bein.

COLLINS (2) hat in der Newyork Neurological Society folgenden Fall demonstriert:

Ein 36-jähriger Mann wurde vor ca. 5 Jahren mit Lues infiziert und stand seitdem fast ständig in antiluetischer Behandlung. Schwäche im rechten Bein mit gesteigerten Patellarreflexen und Fussklonus. Auf der linken Seite Thermanästhesie vom IV. Interkostalraum an abwärts, das ganze Bein umfassend, in dem der Pat. übrigens das Gefühl des Einschlafens hatte. Die Diagnose wurde auf Syringomyelie gestellt (obgleich Lues in der Anamnese vorlag).

SCHLESINGER (7) referiert folgenden von KÖBNER (4) publizierten Fall:

31-jährige Frau. Im Alter von 25 Jahren luetische Infektion. Die Rückenmarksaffektion begann 2 Jahre später mit Blasen- und Mastdarmstörungen. *Status*: Paraparese in den Beinen. Die Lähmung ist im linken Bein stärker ausgesprochen; dieses ist magerer als das rechte. Die Patellarreflexe sind gesteigert, Patellarklonus links. Schmerz- und Temperaturempfindung im rechten Bein herabgesetzt, im linken Hypalgesie und Störungen des Muskelsinnes.

SCHLESINGER führt diesen Fall als ein Beispiel für den sakro-lumbalen Typus der Syringomyelie an, während KÖBNER selbst der Meinung war, dass es sich um eine Lues handelte.

Auch der folgende Fall, der von GUILLAIN (3) stammt, dürfte einer Erwähnung wert sein, obgleich die Diagnose des Verfassers Tumor lautete.

32-jährige Frau. Sie bekam vor 2 Jahren Rückenschmerzen und ein halbes Jahr darauf trat Schwäche im linken Bein auf, was Beschwerden beim Gehen zur Folge hatte. Eine antiluetische Behandlung war ohne Erfolg. Unfreiwillige Zuckungen im linken Bein führten allmählich zur Tendenz, dieses zu beugen.

Status: Im linken Bein eine diffuse Parese, im rechten Bein keine Motilitätsstörung. Der Pat. fällt es schwer, sich aus der liegenden Stellung aufzurichten. Beim Gehen schleppt sie den linken Fuss nach, der nur mit Schwierigkeit vom Boden aufgehoben werden kann. Mitunter treten unfreiwillige Zuckungen im linken Bein auf, welches dabei in Flexionsstellung kommt. Patellar- und Achillessehnenreflexe auf beiden Seiten gesteigert, links stärker als rechts. Positiver Babinski und *signe de l'éventail* auf beiden Seiten; die linke grosse

Zehe zeigt eine spontane Hyperextensionstendenz. Die Bauchreflexe fehlen. Auf der rechten Seite finden sich Hypästhesie, Thermanästhesie und Analgesie am ganzen Bein. Die beiden erstgenannten Störungen haben ihre obere Grenze vorn am unteren Rande der Brustdrüse und hinten 1—2 cm oberhalb des unteren Endes der Skapula, während die Analgesie 2—3 cm unterhalb dieser Grenzen endet; die Störungen reichen genau bis zur Mittellinie des Körpers. Keine Störung des Muskelsinnes.

Für Lues als Ursache der Erscheinungen sind nicht die geringsten Anhaltspunkte vorhanden. Auch schliesst der Verfasser Trauma, chronische Myelitis und Tuberkulose aus. Was den Gedanken an eine unilaterale Syringomyelie betrifft, so hält GUILLAIN eine solche für allzu selten, als dass diese Diagnose befriedigen könnte; ausserdem hebt er hervor, dass Muskelatrophie, elektrische Entartungsreaktion und Skoliose fehlen. Er kommt auf Grund seiner Diskussion schliesslich zu dem Resultat, dass ein extramedullärer Tumor die wahrscheinlichste Diagnose ist. Für Tumor sprechen seiner Auffassung nach die heftigen Schmerzen, die von Anfang an und während des ganzen Verlaufes der Krankheit bestanden, die ausgesprochene Spastizität im linken Bein und das ständige Fortschreiten der Symptome.

Gegen eine solche Auffassung kann man indessen einwenden, dass diese Umstände, auch wenn sie durch die Annahme eines Tumors gut erklärt werden, doch für diese Diagnose nicht bindend sind, denn sie können sehr wohl auch bei einer Syringomyelie vorhanden sein. Dafür spricht die Erfahrung und übrigens gerade der von mir beschriebene Fall, bei welchem wenigstens zeitweise recht starke Schmerzen bestanden, bei dem sich nach der anfangs vorhandenen spastischen Parese später schlaffe Lähmung mit Muskelatrophie einstellte und die Symptome unablässig fortschritten. Was schliesslich die Skoliose betrifft, so ist ihre Bedeutung für die Differentialdiagnose nicht gross, da sie ja auch fehlen kann. Betrachten wir den hier von mir beschriebenen Fall, so fand sich bei diesem keine sichtbare Skoliose; eine solche konnte erst auf der Röntgenplatte festgestellt werden. Man muss also zu dem Schluss kommen, dass es sich in dem von GUILLAIN publizierten Falle ebensogut um eine Syringomyelie als um einen Tumor gehandelt haben kann, und dass eine bestimmte Entscheidung wahrscheinlich erst bei einer Probelaminektomie möglich ge-

wesen wäre, wenn nicht auch diese einen im Stich gelassen hätte.

Dass also die Syringomyelie, welche zu so wechselnden und verschiedenartigen Symptomen Veranlassung geben kann, in einer so schwer erkennbaren Form auftritt, wie sie der beschriebene Fall darbot, gehört zu den grössten Seltenheiten. Aber auch in einem anderen Punkt dürfte dieser Fall von Interesse sein, nämlich im Hinblick auf seinen raschen Verlauf. Dieser ist ja bei der Syringomyelie gewöhnlich ausgesprochen chronisch und erstreckt sich über 1—2 Jahrzehnte, ja sogar über noch viel längere Zeiträume. OPPENHEIM (6, S. 501) berichtet über einen Fall, eine 68-jährige Frau, bei der die Krankheit 50 Jahre lang gedauert hatte, und über einen anderen, bei dem während eines Dezenniums kein nennenswertes Fortschreiten des Prozesses beobachtet werden konnte. Andererseits gibt es Fälle, die auffallend rasch verlaufen. Ein Beispiel dafür stellt ein von VERGER (9) publizierter Fall dar, bei dem es sich um eine 50-jährige Frau handelt.

Die ersten Krankheitszeichen waren im Februar 1905 aufgetreten. Im November des gleichen Jahres (erste Untersuchung) bestanden in den Händen und Unterarmen schlaffe Parese mit Atrophie und Kontrakturen, ferner Sensibilitätsstörungen. In den Beinen geringe Sensibilitätsstörungen, rasch eintretende Müdigkeit beim Gehen. Gesteigerte Patellarreflexe und positiver Babinski auf beiden Seiten. Starke Schmerzen in den Armen und Beinen, vor allem im rechten Fusse. 7 Monate später hatte die Atrophie in den Armen zugenommen, und die Beine waren nun fast vollständig gelähmt. Die Patellarreflexe waren weiterhin gesteigert, Babinski positiv. Seit einigen Wochen bestand Incontinentia urinae. Der Tod trat im November 1906 ein. Ein grosses Dekubitalgeschwür hatte sich über der Sakralregion entwickelt, kleinere an den Fersen.

Zwischen dem Einsetzen der Symptome und dem Eintritt des Todes lag also nur ein Zeitraum von 21 Monaten. Es war der Verlauf der Krankheit ein ausserordentlich rascher. Noch rascher verlief indessen der vorliegende Fall, bei dem die Erkrankung, wie wir sahen, schon etwa 14 Monate nach dem Auftreten der ersten Krankheitssymptome zum Tode führte. Der Verlauf war hier ein so rascher, dass man fast geneigt sein könnte, von einer akuten Syringomyelie zu sprechen. Dabei kann jedoch diskutiert werden, ob nicht die

Operation den Verlauf möglicherweise beschleunigt haben kann.

Schliesslich ist noch eine Einzelheit aus dem Symptomenbilde, welches der beschriebene Fall darbot, besonders erwähnenswert. In der Anamnese ist hervorgehoben, dass bei der Patientin während des Monats vor der Aufnahme in das Krankenhaus im linken Bein Schmerzen aufgetreten waren. Diese waren in der Ruhe nicht heftig, traten aber auf und wurden recht stark, wenn die Patientin ging, sodass sie beim Gehen Stöcke benutzte. Dieses Symptom bestand auch zu Beginn des Krankenhausaufenthaltes (s. ersten Status). Der Gang bot das klinische Bild des *intermittierenden Hinkens*. Dass dieses Phänomen, welches von DÉJÉRINE bei Rückenmarkstumor hervorgehoben wird, auch bei Syringomyelie auftreten kann, ist von Interesse, und sein Vorkommen bei dieser Krankheit ist in der Literatur, soviel ich weiss, früher nicht beschrieben. Wie dieses Symptom erklärt werden soll, ist dagegen schwer zu sagen; man muss wohl annehmen, dass es in irgendeinem Zusammenhang mit einer beginnenden Zerstörung der langen motorischen Bahnen im Rückenmark steht.

Literaturverzeichnis.

1. ABBE, R. und COLEY, W., Syringomyelia, operation-exploration of cord-withdrawal of fluid-exhibition of patient. Journ. of Nerv. and Ment. Disease, Bd. 19, 1892, S. 512. — 2. COLLINS, J., Demonstration eines Falles von Syringomyelie in der Newyork Neur. Soc. Journ. of Nerv. and Ment. Disease, Bd. 27, 1900, S. 150. — 3. GUILLAIN, G., Syndrome de Brown-Séquard. Revue neur., Bd. 20: 2, 1912, S. 625. — 4. KÖBNER, H., Die Lehre von der spinalen Hemiplegie. D. Archiv f. klin. Med., Bd. 19, 1877, S. 169. — 5. OPPENHEIM, H., Skoliose und Nervenleiden. Deutsche Aerztezeitung, 1900, S. 25. — 6. OPPENHEIM, H., Lehrbuch der Nervenkrankheiten, 6. Aufl., Berlin 1913. — 7. SCHLESINGER, H., Die Syringomyelie, 2. Aufl., Leipzig und Wien 1902, S. 209. — 8. SPILLER, W. G., Lumbothoracic Syringomyelia. Univ. of Pennsylvania Med. Bull. Bd. XVIII, 1905. — 9. VERGER, H., Sur un cas de Syringomyélie spasmodique douloureuse à évolution rapide. L'Encéphale, Bd II: 2, 1907, S. 21.

Erklärung der Abbildungen 5—9.

Vergrößerung 4:1.

Fig. 5. Medulla oblongata, proximaler Teil. HEIDENHAIN's Eisenalaunhämatoxylin. (Helle, ovale Stelle etwa in der Mitte = ein Arterienast.)

Fig. 6. 1. Cervicalsegment. WEIGERT's Markscheidenfärbung, Modif. nach Pal.

Fig. 7. 8. Thoracalsegment. WEIGERT's Markscheidenfärbung, Modif. nach Pal.

Fig. 8. 8. Thoracalsegment. Hämatoxylin—van GIESON.

Fig. 9. 1. Sacralsegment. HEIDENHAIN's Eisenalaunhämatoxylin.

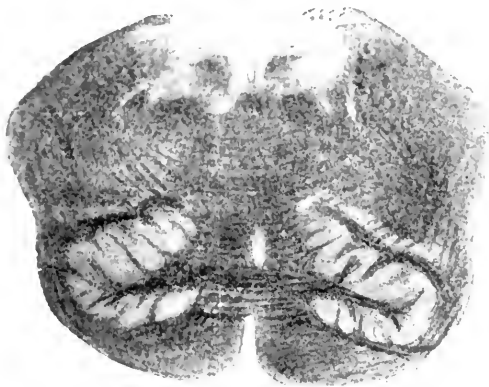


Fig. 5.

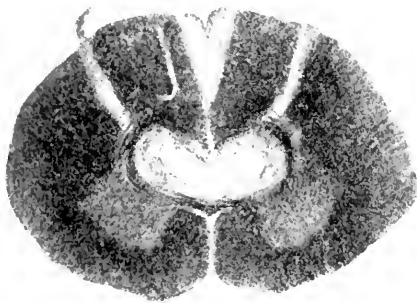


Fig. 6.



Fig. 7.

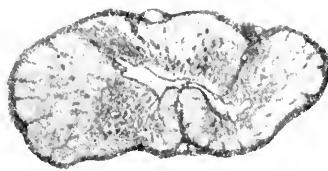


Fig. 8.



Fig. 9.

Seasonal Variation of the Weight of Tuberculous Patients.

By

N. J. STRANDGAARD,

Boserup Sanatorium, Copenhagen, Denmark.

In 1914 I stated the results of some researches of variations from week to week and from month to month in the gain in weight of patients at 8 danish sanatoriums for consumptives.¹

The average *weekly* gain in weight calculated up to 10 years was for the 8 sanatoriums mentioned 270 gram per patient. Near this average one must then expect to find the gain in weight per patient, when all or most of the patients at a sanatorium are weighed every week. The increase in weight however showed a very considerable variation *from week to week* and in a very desultory and irregular way. Sometimes it was near the average, sometimes it was 2—3 times above, sometimes 2—3 times below. It was therefore at times even negative, and most of the patients had lost weight instead of gained, which happened 5—6 times a year.

The changes showed great parallelism in men and women at the same sanatorium, although weighed on two different scales, and in the patients at the 8 different sanatoriums. There was for instance the 25th of July 1908 a loss of weight in the patients at the 5 sanatoriums Boserup, Vejlelfjord, Silkeborg, Skörping and Krabbesholm at the same time.

¹ Ugeskr. f. Lg. Nr, 13 and Beitr. z. Kl. d. Tub. 1914, Bd XXII, p. 179.

19—222604. *Acta med. Scandinav.* Vol. LVII.

It seemed as if the cause of these simultaneous, weekly changes might chiefly be found in variations in the humidity of the air, which has such great influence on the evaporation of water through skin and lungs, partly also in changes in the atmospheric temperature.

The changes in the average weekly increase in weight per patient *from month to month* were more stationary. For the 10 years from 1902 to 1911 it was in the months from January till December 245, 223, 232, 232, 224, 240, 275, 342, 380, 346, 267 and 233 gram per week in the respective months. The gain in weight was then fairly stationary (ca. 225—250 gram) from December till May, rose gradually during the summer and reached maximum, 380 gram, in September. The gain then decreased steadily in October and November and again reached its minimum in December.

The main causes of these monthly changes seemed to be due to variations in the sunlight, to the degree of heat and humidity of the air, so that light, heat and moisture encourage, while darkness, cold and drought check the increase of weight.

The monthly curve for sunlight, atmospheric temperature and rainfall runs parallel with the weight-curve, yet thus that maximum of the 3 first curves falls respectively in June, July and August, while maximum of the weight-curve falls in September and appears like an after-effect of the other 3 (Fig. 1).

The gain in weight in sanatorium-patients seemed to be favoured by the same factors, which make the conditions for growth in vegetable life, and its maximum in September seems a kind of analogy to the store of nutriment, which in the autumn is deposited in the fruits, stalks, roots, tubers and bulbs of the plants.

Supposing this explanation be correct one must in the monthly curve for the gain in weight in a large number of patients at different places of the globe have means to judge in an objective manner of the curative qualities of the different climates.

As the matter is of great interest I shall in the following pages state what different authors have contributed to the solution of this question. Physicians in several countries have worked on the matter in spite of the war.

Joseph Sörgo,¹ Austria, is the first who has published researches of changes in weight from month to month. He found maximum in September, minimum in December, and considers it doubtless, that the changes depend upon climatic conditions. That time of the year when the heat of the summer yields to the mild autumn is best for the gain in weight. The winter is best when it is mild and clear, not favourable, when it is cloudy, cold and damp. In the later annual reports from Alland up to 1914 Sörgo has each year stated the gain in weight per patient in every month of the year, but

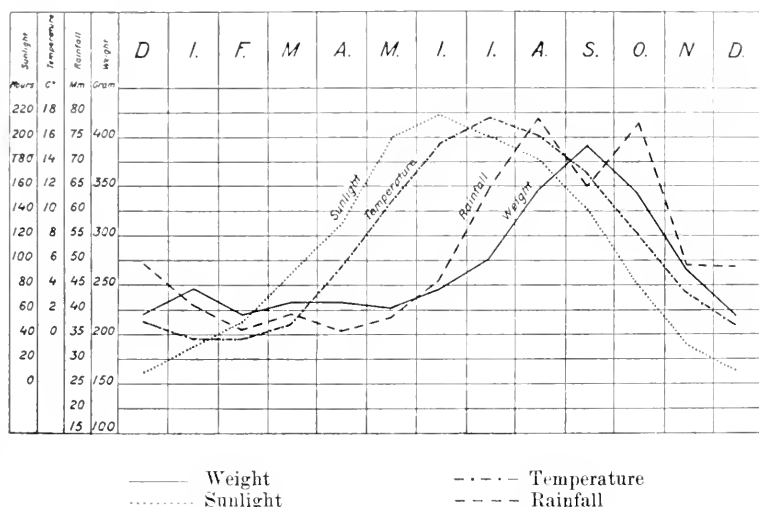


Fig. 1. Sunlight, atmospheric temperature, rainfall and the average weekly gain in weight in each month, of patients at eight Danish sanatoriums, 1902—1911.

without comment as in the annual report for 1903. I have in table I. stated the average for all of the 12 annual series. Maximum is according to this found in September, minimum in May. Sörgo has moreover calculated the weekly gain per patient in the different calendar-months, corresponding to the time the patients have been under treatment 1, 2, 3, 4, 5, 6 months or more. There are in each separate year found great differences, but if one calculates the average for all 12 years, the gain in weight varies with regard to the different calendar-

¹ XII Jahresbericht des Vereines Heilanstalt Alland für das Jahr 1903. Wien, 1904.

Table

The average weekly gain in each month

	A d u l t s												the year
	J.	F.	M.	A.	M.	J.	J.	A.	S.	O.	N.	D.	
1903	220	200	200	330	290	290	210	270	390	320	300	160	265
1904	290	240	290	190	140	140	290	270	560	460	380	270	290
1905	304	260	210	300	140	190	120	280	470	390	270	260	260
1906	210	160	140	180	160	180	200	200	360	350	430	190	230
1907	200	240	260	160	140	180	270	170	320	270	360	160	220
1908	200	210	210	240	80	170	310	400	330	320	250	230	250
1909	290	160	190	80	170	130	200	260	340	420	280	230	260
1910	290	300	190	110	190	150	250	310	490	360	320	220	270
1911	260	240	170	140	180	240	240	290	370	250	290	180	240
1912	110	140	210	150	230	90	40	210	450	110	230	310	190
1913	150	110	110	170	80	190	250	230	260	240	140	110	170
1914	266	177	183	124	211	276	185	317	391	294	193	301	240
1903—1914 .	235	203	197	181	168	185	214	267	394	315	287	218	240
1' month . .	661	608	597	541	554	515	526	589	723	575	622	578	590
2' —	359	316	308	306	289	344	317	391	479	449	387	310	350
3' —	273	178	189	190	183	171	202	273	403	331	264	204	240
4' —	155	151	157	103	94	134	184	208	329	271	283	223	190
5' —	125	73	43	69	88	103	163	194	294	259	189	79	130
6' —	104	75	37	53	÷ 4	3	51	89	317	195	226	96	100
More than 6 m.	÷ 17	÷ 23	32	30	÷ 65	93	57	141	243	155	73	71	60
Average . .	235	203	197	181	168	185	214	267	394	315	287	218	240

months in exactly the same way with maximum in September, whether the curve has lasted 1, 2, 3, 4, 5, 6 months or more. Sorgo has for the years 1910—14 calculated the weekly gains in the different months at the children's sanatorium near Alland, and found entirely corresponding facts as in adults, with maximum in September, the separate years, however, showing a number of deviations, which are probably due to accidental circumstances (table 1).

1.
at Alland Sanatorium, Austria (gram).

C h i l d r e n												the years
J.	F.	M.	A.	M.	J.	J.	A.	S.	O.	N.	D.	
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
280	330	160	360	270	140	320	200	300	240	240	290	260
250	100	130	190	210	100	280	130	260	270	200	60	180
110	140	210	150	230	90	40	210	450	110	230	310	190
150	110	110	170	80	190	250	230	260	240	140	110	170
230	70	180	60	150	250	170	180	240	150	110	160	160
204	150	158	186	188	154	212	190	320	202	184	186	193
460	410	350	370	350	350	440	450	500	400	420	390	408
240	170	200	230	330	320	270	330	330	250	250	250	264
230	170	220	160	180	160	160	200	340	230	180	160	199
130	170	50	180	160	210	110	80	330	200	170	180	164
150	90	60	230	220	50	200	200	180	60	150	280	156
130	÷40	100	50	80	÷70	70	150	250	140	30	÷70	68
50	÷30	180	0	30	90	210	80	250	120	50	50	90
204	150	158	186	188	154	212	190	320	202	184	186	193

The investigations of E. Grundt¹ from Lyster Sanatorium in Norway cover 4 years. He takes into consideration only patients over 25 years, who are discharged with favourable result. He calculates the *daily* gain in weight (in table 2 for the reason of comparisons calculated weekly) per patient, which for the whole year gives 56.1 gram daily and for January till December respectively 52.1—51.5—61.7—54.5—59.9—56.8—52.5

¹ Tidsskr. f. d. norske Lægeforening, Nr. 6 and 7, 1909.

—67.5—63.5—63.3—48.9—40.2 gram per day. He finds a rise in spring and autumn, fall in summer and winter, with a large maximum in August, a smaller spring maximum in March and minimum in December. He regards the dependance of the weight on the seasons as according to law. Unfavourable for the gain in weight is strong summerheat, darkness and storms, favourable is winter-cold, which is stimulating, and »fine weather» and sunshine, which are exhilarating.

The other Norwegian author, Lunde,¹ has built his investigations on 10 years observations at Reknæs Sanatorium. In similar way he takes into consideration only those patients discharged with favourable result, and only the 4 first months of treatment. For the whole year he found 69 gram gain in weight per patient per day, and for the other months January till December respectively 64, 71, 72, 59, 68, 71, 80, 83, 69, 56, 60 and 68 gram. (In table 2 calculated weekly.) He finds like Sörgo and Grundt a larger maximum in the autumn, a smaller in the spring, and minimum in April. By calculating the increase in weight in the different calendar months in the 1th, 2nd, 3rd and 4th months of treatment he finds for 1st, 3rd and 4th month maximum in August, for the 2nd in September. He is of opinion that durable atmospheric temperature, calm weather, rainfall, fog, great atmospherical moisture and low atmospherical pressure are favourable conditions for the gain in weight.

Rita Gripenberg² has stated investigations of changes in weight for 8 years at Nummela Sanatorium, Finland. With the exception of Pneumothorax patients and a few others all the patients have been counted, surely the most correct way, as one cannot possibly know, what influence it might have to exclude those, who have not improved and those not yet discharged. The changes from month to month (table 2) are very much in accordance with those from Denmark, with maximum in September, minimum in December—May. As regard to the more or less favourable influence on the gain in weight the different seasons have, Rita Gripenberg states the following succession: autumn, summer, winter and spring, but there are great differences within the separate years. The investigation

¹ Medicinsk Revue 1913, Nr. 11 and 12, 1914 Nr. 1 and Beitr. z. Kl. d. Tub. Bd 44, 1920.

² Finska Läkarsällskapets Handlingar 1917, p. 640.

of the gain in weight in the different months of treatment showed for the first sanatorium-months a maximum in August, for the second maximum in September and for the third in October, a shifting which Rita Gripenberg explains in this way, that the influence of the climatic conditions asserts itself less in the beginning of the cure than later. As the result of the investigations is so different with the different investigators, and as it is irregular and deviating for the separate years, it is probably due to accidental circumstances beyond computation. Rita Gripenberg finds no proportion between the increase in weight and the reading of barometer or the humidity, especially the rainfall, but the curve for the average temperature has a certain conformity with the average gain in weight, the maximum of heat however occurring 1—2 months earlier than the maximum of weight.

Henderson Smith,¹ Mundesley Sanatorium, east England, finds during 6 years an average weekly gain in weight per patient of 0.496 pounds = 225 gram (see table 2). He has corrected his figures in rather a strange way by leaving out the patients, who have been less than 4 weeks under course of treatment. But the figures, however, correspond with those of other investigators and show maximum in September, minimum in March. The summer season has considerably greater gain in weight than the winter season, the gain being dependant on sunshine, atmospheric temperature, rain and moisture.

De Bloeme,² Hoog-Laren, Holland, has for 578 patients in 2 years calculated the increase in weight per 100 days of treatment for the 12 months of the year, and finds for January till December respectively 0.81—1.35—1.23—1.78—1.53—3.12—2.62—4.02—4.75—3.87—1.54—1.90 Kg. (in table 2 figured out in gram pr. week), consequently maximum in September minimum in January. The patients are weighed without clothing. The weight for all the patients and for those out of bed only shows about the same figure. The figures from a children's sanatorium correspond with those of the adults. He finds no distinct connection between the changes in weight and the meteorological factor, sunshine, temperature and rainfall. Still in months with plenty of sunshine and an atmospheric tempera-

¹ Brit. med. Journ. 1917, p. 505.

² Nederl. Tijdschr. v. Geneeskunde, 1918, Nr. 23, p. 1558.

ture above 10° C, the increase in weight is greater than in the other months, in the time from May till October it is considerably greater than in the time from November till May.

From Massachusetts in North America investigations covering 3 years by N. B. Burns¹ are published. In these he states how large a percentage of 1000 patients has gained in weight in the different calendar-months, which shows maximum in September, minimum in May. He shows also the joint absolute gain in weight of the patients in each month, the changes of which correspond with the percentage. The increase in weight is rather high in all the winter months, but low in the spring and first half of the summer. He considers these changes in weight for dependant on meteorological conditions.

Chas. L. Minor, Asheville, N. C., is according to Burns supposed to have come to the same result.

Brown² found by investigation of 1200 patients in Adirondak Cottage Sanatorium near New York, that the gain in weight rises from August till November or December, becoming more or less stationary with small changes from December till March and then declining steadily until August.

Maurice Fishberg³ finds, that the summer months are not favourable for the increase in weight, nor the autumn with its changeable weather, whereas the winter, especially the very cold ones, give particularly great gain in weight.

Karl Schäffle⁴ has investigated the increase in weight in the different calendar-months in ca. 100,000 patients from the 116 state dispensaries of Pennsylvania in the years 1908—16, but he states only the percentage of patients, who have gained. He found maximum 6 times in October, twice in November and once in December, minimum frequently in July. If one calculates the average of all 9 years (table 2), maximum is obtained in October, minimum in July. The figures show rather high weight throughout the whole winter, declining during the spring and first half of the summer.

Frimodt Möller⁵ has at Arogyavaram Sanatorium, South

¹ Boston Medical Journ. 1913, Nr. 12 and 1914 Nr. 15.

² Osler & Mac Crae, system of Medicine, Bd. 1, p. 380, London 1915.

³ Pulmonary Tuberculosis, 1919, p. 231.

⁴ The seasonal variation of the weight-curve. Transact. of the nation. assoc. f. the study and prevent. of tuberculosis, 13 ann. meeting, May 1917.

⁵ Ugeskr. f. Lg. 1921 Nr. 4 and Tubercle, June 1921.

India for the 4 years 1916—19 studied the changes of the gain in weight, which show maximum in November, minimum in March (table 2). The low weight in March—May corresponds with the hottest time of the year (26.7—29.0 C) and this strong heat is therefore detrimental to the gain in weight. The rainfall has like the increase in weight its maximum in November, while the atmospherical temperature declines steadily to reach its minimum in December. The sunshine is least in November and particularly strong in February—June, so that strong sunshine like strong heat is unfavourable for the increase in weight. The same season has the greatest number of patients confined to bed, which also indicates, that it is the sun, which is the enemy in the tropics.

If the main result of the researches referred to is summed up, it shows that the *maximum of weight* in the 5 European countries Finland, Danmark, England, Holland and Austria occurs in September, while it occurs in Norway in August, so that one may say, that the maximum of the gain in weight in *Europe* falls either in August or September, most frequently in the latter.

The *minimum of weight* is found very different by the different investigators, and may fall in January, February, March, April, May, October and December. It is also much less constant than maximum. While this latter presents itself like a well pronounced high top, covering the summer and autumn months, the curve for the gain in weight during the winter and spring months generally shows itself like rather a flat plateau with wavy surface, so that it is apparently due to accidental circumstances, whether the absolute minimum falls in December or in one of the other winter or spring months. (Fig. 2).

In Norway Grundt and Lunde have found a smaller spring maximum in March, which is not found by the other authors. Gripenberg has a small rise in February. But there is a great probability, that these minor rises are due to accidental circumstances.

As the researches stated from *America* only indicate the percentage of the patients, who have gained in weight in the different months, but not the absolute increase in weight per patient, it is only with a certain reservation, that they can be compared with the other investigations, but they are of great

Table 2.

Nr.	Author.	Sanatorium.	Country.	Number of beds.	Altitude (m) above sea level.
I.	Lunde	Reknes.	Norway	70	10—15
II.	Grundt	Lyster	Norway	126	470
III.	Gripenberg	Nummela	Finland	70	—
IV.	Strandgaard	8 sanatoriums	Denmark	800	13—66
V.	Henderson-Smith	Mundesley	England	34	33
VI.	De Bloeme	Hoog-Laren	Holland	77	—
VII.	Sorgo	Alland	Austria	220	430
VIII.	Burns	North Reading	Massachusetts	150	—
IX.	Schäffle	116 state dispensaries	Pennsylvania	0	—
X.	Frimodt-Möller	Arogyavaram	South-India	100	833
XI.	Gorriti	Santa Maria	Argentina	400	758

interest all the same. In *Massachusetts* maximum is found in September like in Europe, whereas in *Pennsylvania* it occurs in October, and as the researches here cover 9 years. the difference can hardly be accidental. An other characteristic which is found in the American authors in difference to the European ones is, that the increase of weight after having reached its maximum certainly declines a little. but still keeps on a rather high niveau during the winter months, while spring and summer show a fairly continuous depression of the curve. The American winter also seems to be more favourable for the gain in weight than the European winter, while in return the American summer with its strong heat and abundant sunshine is less favourable than the temperate European summer. In accordance with this is the curve found by Frimodt-Möller for *South India*. This shows maximum in November, a pretty high niveau in the winter months, but a great fall during the spring and first part of the summer, which Frimodt-Möller no doubt rightly attribute to the strong sun and heat of India in the same period.

When Frimodt-Möller says that the curve for India is »nearly opposite to» that in Denmark this might be correct, but it is no doubt more correct to say, that its maximum is displaced 2 months further to the right.

(compare Fig. 2).

Degree of latitude.	Years.	The average weekly gain in each month (gram).												The year.
		J.	F.	M.	A.	M.	J.	J.	A.	S.	O.	N.	D.	
62.45	1900—09	448	497	504	413	476	497	560	581	483	413	420	476	483
61.30	1903—06	365	361	432	382	419	398	368	475	445	443	342	281	393
60.30	1909—16	251	287	245	257	214	327	332	412	432	384	284	246	308
56	1902—11	245	223	232	232	224	240	275	342	380	346	267	223	270
53	1909—14	204	163	136	190	208	231	227	231	263	213	186	213	205
52	1916—17	57	95	86	125	107	218	183	281	333	271	108	133	166
48	1903—14	235	203	197	181	168	185	214	267	394	315	287	218	240
43	1910—12	64.5	59.4	42.7	47.2	42.0	44.2	46.9	71.9	74.9	66.9	60.7	64.9	—
40	1908—16	34.5	33.2	31.1	29.7	27.5	27.8	26.8	30.9	34.3	37.7	36.9	34.6	—
13.33	1916—19	212	198	96	108	109	196	200	181	185	195	271	224	181
31.16	1920	193	184	168	167	190	144	57	42	24	14	÷1	11	91

It is on the whole interesting in this connection to consider the facts, which the weight figures from the different countries show in table 2, where the sanatoriums are arranged according to degree of latitude. The two Norwegian sanatoriums, which are situated on 61—62 degree of latitude, have maximum of weight in August, the rest of Europe and Massachusetts, which is situated on 43—60 degree of latitude, has maximum in September, Pennsylvania on 40 degree of latitude has maximum in October, and India on 13 degree of latitude in November.

In other words it seems as if the maximum of weight displaces itself steadily from August during September and October till November, as we move from the northern degrees of latitude down towards the equator.

One must of course realize, that accidental circumstances have made an influence here. The investigations from the different countries are made by different people with heterogeneous methods at different times and covering a different number of years. It is possible that this heterogeneity in the material may be the cause of some of the differences. On the other hand the researches in some of the countries cover

¹ Percent.

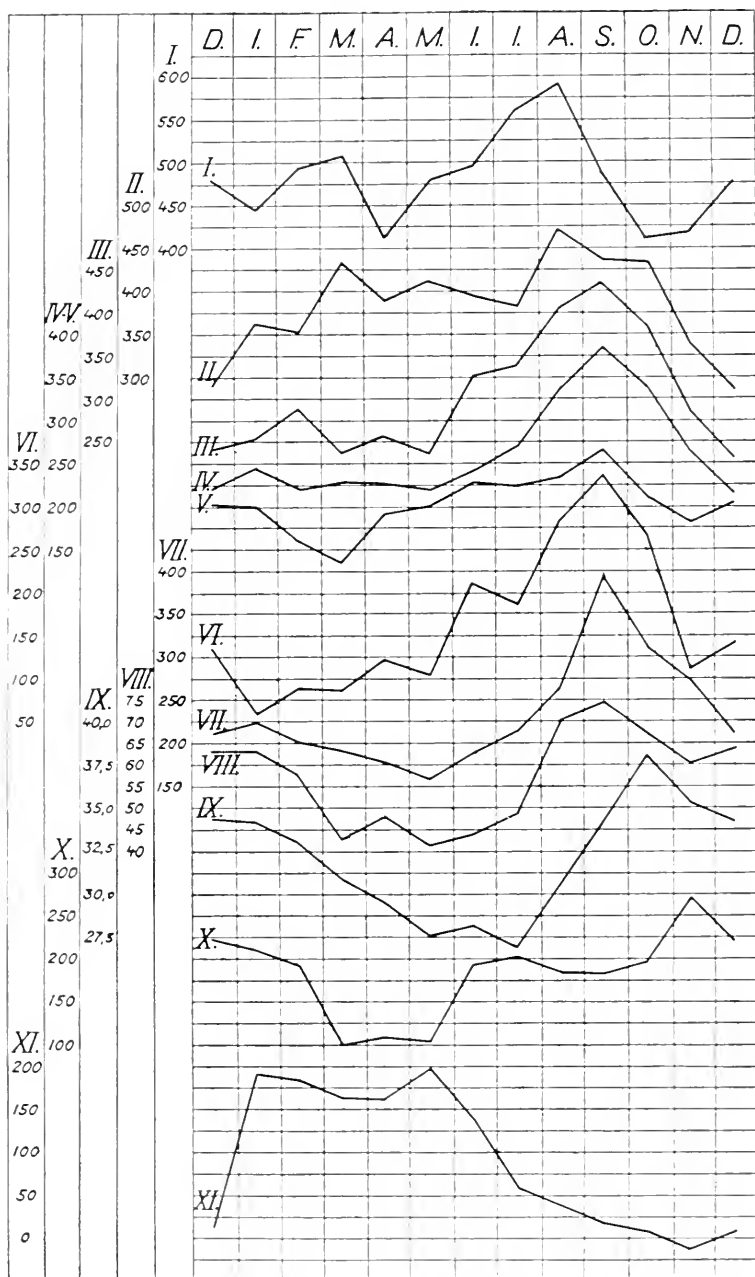


Fig. 2 (compare Table 2.)
The average weekly gain in each month (gram) in 10 different countrys.

so many years, that there is no doubt, that there must be a certain conformity to law in the differences referred to. For the present it must anyhow be considered without doubt, that the maximum of weight in Europe occurs in August or September, that summer and autumn here on the whole is the most favourable time for the increase in weight, winter and spring the most unfavourable, while Central America and India have their most favourable time a little later in the autumn and a relative good time during the winter, but their most unfavourable time in the warm summer.

It would be of great interest to get information of the changes in the increase in weight on the southern side of the equator. There are no publications about this to be had. By kind assistance rendered by Dr. Heitmann, Christiania, and Prof. Mentz v. Krogh in Buenos Aires, it has been possible to secure information of the gain in weight in 1920 at the Argentine sanatorium, Santa Maria (Dr. Gorriti), with 400 beds and situated on 31 southern degree of latitude. The figures are shown in table 2 and the curve in fig. 2. It appears then, that there is a maximum of weight here in the months Januari—May, whereafter there is a sharp decline with minimum in November, exactly the opposite to the features north of the equator, as one should expect, if the supposition be correct, that the different weight maxima on the different degrees of latitude are of climatic origin and in distinct relation to the sunlight. The Argentine curve however originates only from a single year and from a sanatorium, which seems to have a somewhat irregular patient-movement. Therefore one ought not to draw definite conclusions until more complete observations are to be had.

It may be seen in table 2 that the *yearly average* for the gain in weight is greatest on the northern degrees of latitude, 483 gram, for then with a few changes to decline until 181 gram in South India, a proportion which shows a certain conformity with the one just mentioned, and which corresponds with the supposition, that the temperate climate is more favourable for the increase in weight than the hot climate. One ought not however to draw definite conclusions from these absolute weight figures. The particularly high figures from the 2 Norwegian sanatoriums may especially be due to the fact, that only patients discharged with a favourable re-

Table 8.

The average weekly gain in each month at Boserup

	I.			F.			M.			A.			M.			I.		
	m.	w.	t.	m.	w.	t.	m.	w.	t.	m.	w.	t.	m.	w.	t.	m.	w.	t.
1902 . . .	—	—	—	226	353	280	190	205	197	185	162	174	203	335	259	191	119	162
1903 . . .	271	160	224	134	46	57	309	252	280	283	203	247	207	126	171	211	260	235
1904 . . .	177	176	177	172	122	149	348	197	276	329	286	309	354	209	283	291	278	285
1905 . . .	194	210	201	101	87	95	232	128	186	206	118	166	151	65	110	204	209	206
1906 . . .	308	272	293	203	110	163	220	163	196	94	64	81	238	148	201	316	236	281
1907 . . .	135	116	126	178	88	134	370	109	263	274	175	236	248	4	154	341	229	295
1908 . . .	110	164	130	219	98	172	111	208	151	156	233	188	18	36	25	180	145	167
1909 . . .	235	161	204	103	193	144	220	207	214	251	118	190	113	121	117	202	135	176
1910 . . .	156	120	139	64	170	119	132	160	147	221	275	247	241	128	186	129	117	125
1911 . . .	136	117	127	247	120	183	107	140	122	190	86	193	217	187	203	201	119	164
1912 . . .	÷2	132	79	249	66	142	171	62	112	246	67	155	154	179	167	208	134	171
1913 . . .	59	121	88	162	121	139	348	87	216	296	161	229	204	87	150	227	174	204
1914 . . .	219	109	165	125	68	98	195	301	241	185	÷30	85	66	113	89	135	150	145
1915 . . .	129	70	97	161	139	150	188	217	203	191	70	127	214	119	164	216	50	121
1916 . . .	74	85	79	226	192	211	114	174	146	53	216	145	144	99	123	103	214	156
1917 . . .	29	109	66	122	194	156	98	201	146	216	149	163	264	130	193	103	÷11	51
1918 . . .	126	169	147	175	67	121	158	143	151	164	48	103	97	97	97	208	191	199
1919 . . .	175	219	197	168	219	195	187	236	210	266	271	268	216	155	187	286	174	235
1920 . . .	163	198	181	117	233	177	179	150	165	212	166	188	158	153	155	140	106	125
1921 . . .	290	169	228	268	233	250	316	198	261	200	91	147	185	183	184	142	148	145
1902—21 .	158	150	155	172	140	157	212	172	193	211	147	180	180	133	157	207	158	184

sult have been counted, and only the 4 first months of treatment.

While we in the previous pages have dealt with a comparison of weight curves from the different countries, through which there seems to have been thrown some light on the importance of the *climatic factors* for the gain in weight, we shall in the following pages look a little further into the changes of the gain in weight in the same country, by which we may possibly be able to throw some light upon the connection between the changes of weight and the *meteorological factors*.

At *Boserup Sanatorium* the observations on the gain in weight

3.

Sanatorium, Denmark (gram) 1902—1921.

I.			A.			S.			O.			N.			D.			The years.		
m.	w.	t.	m.	w.	t.	m.	w.	t.	m.	w.	t.	m.	w.	t.	m.	w.	t.	m.	w.	t.
250	308	272	347	407	374	204	256	227	182	196	187	266	142	213	240	148	202	227	240	232
262	242	253	257	224	212	315	267	295	202	289	241	121	176	145	152	215	182	229	205	218
323	154	246	274	328	299	392	460	424	298	327	313	231	191	212	104	211	150	270	245	258
284	250	270	260	331	292	359	376	367	306	342	322	213	104	164	191	171	182	229	201	216
336	286	312	312	351	331	292	423	355	328	102	218	224	255	240	169	138	154	253	218	235
204	182	194	246	284	262	297	289	294	171	168	170	204	120	168	179	115	151	244	160	208
78	74	76	363	310	340	333	289	314	213	297	251	200	308	249	124	133	128	180	199	188
230	220	225	125	224	169	329	361	344	181	359	261	176	298	235	152	264	207	194	224	208
210	329	272	349	258	305	289	270	279	284	272	278	169	191	180	210	227	218	211	217	214
240	292	264	198	299	245	205	296	252	262	157	206	163	250	209	222	224	225	200	196	198
148	213	179	417	462	438	319	469	391	267	344	301	250	288	268	285	240	263	238	220	229
272	250	262	289	322	303	172	325	217	356	392	375	235	208	221	148	233	190	232	203	218
164	241	201	319	156	244	254	354	304	306	295	301	414	177	296	151	94	121	217	170	194
441	355	392	274	270	272	424	356	389	290	223	267	211	168	189	273	193	235	255	191	221
166	160	163	266	371	316	289	342	312	289	273	282	207	323	257	256	267	261	191	228	208
235	203	221	213	251	231	241	389	311	257	185	223	195	107	153	191	180	185	173	177	175
323	246	288	293	329	310	244	368	297	181	268	222	167	288	226	382	303	338	210	210	210
298	320	307	325	389	357	152	313	228	210	341	271	236	239	238	274	276	275	236	267	251
271	244	256	285	272	279	367	338	352	242	294	267	252	142	202	295	162	229	226	208	217
192	237	215	230	322	276	278	437	332	230	361	295	173	216	194	128	131	129	217	224	230
244	243	213	285	310	297	287	348	316	249	277	262	215	215	215	210	198	200	221	210	216

are made during the 20 years from 1902—21. The joint curve for all 20 years (table 3 and fig. 3, curve C) gives quite the same picture as the joint curve for the 8 Danish sanatoriums 1902—11 (fig. 2, curve IV), and by observing the figures in table 3 it will be seen, that the changes from month to month in the different years both in men and women are on the whole the same and run parallel with the joint curve. The big sanatoriums *Silkeborg* and *Nakkebølle* show respectively for 1904—21 and 1909—21 a very similar yearly curve (fig. 4), and the figures for the separate years (table 4. S and 4. N) show also here in the main features changes parallel with the main curve

with maximum in the autumn, minimum winter and spring. This fact must consequently be considered constant in this country. The main curve for *men* and *women* (fig. 3 A & B) runs quite parallel. There is this difference however, that maximum of the women's curve lies higher and its minimum lower than the curve for the men, so that *the amplitude is larger for women than for men*. The weekly gain in weight for men changes between 158 and 287 gram, that of the women between 133 and 348. This proportion is found again within the separate years (table 3), and at the sanatorium for men,

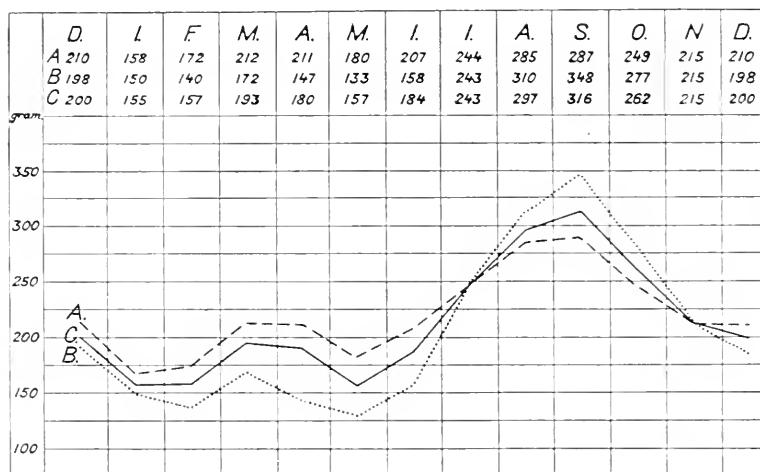


Fig. 3. The average weekly gain in each month at Boserup Sanatorium (gram).
A. men. — B. women. — C. both sexes.

Silkeborg, the average weekly gain in weight changes between 177 and 344 gram, while at the sanatorium for women, Nakkebølle, it changes between 140 and 412 gram. This difference is then hardly accidental, but is probably due to the different manner of reaction in the natures of men and women. It may for the sake of completeness be added, that the curve for the gain in weight of *children* is the same as for adults. This is also evident from the figures stated in table 1 from Alland. From the Danish sanatorium for children near Kolding I have through the kindness of Dr. Oldenburg obtained the following figures for the average weekly gain in weight in gram per patient of ca. 100 children in the years 1913—17, which from the

months from January till December showed respectively 51, 71, 85, 86, 80, 90, 119, 135, 140, 132, 86 and 77 gram, giving a curve, that runs parallel with that of the adults.

That it is not the *patient-movement*, which causes the greater gain in weight in the autumn, I have shown before. I must for the sake of completeness point out, that the number of new admitted patients in the 12 months of the year in the 20 years in question at Boserup Sanatorium were on an average 25, 22, 26, 25, 31, 28, 29, 26, 27, 28, 25, 20, counted from

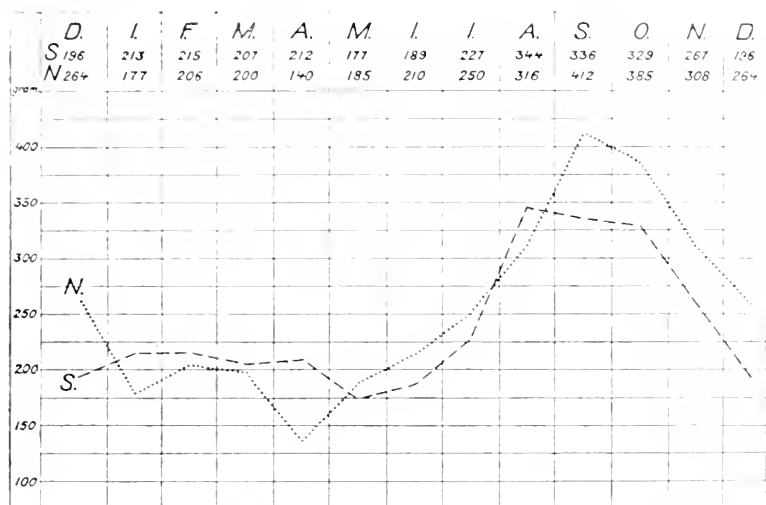


Fig. 4. The average weekly gain in each month at Silkeborg sanatorium 1904—21 (S.) and Nakkebølle sanat. 1909—21 (N.).

January till December. There is then on the whole so small a change, that it cannot possibly cause a difference worth mentioning in the gain in weight of ca. 120 patients. The admission of new patients is for instance biggest in May, one of the months, which has the lowest increase in weight, and smallest in December, which does not belong to the months with the lowest gain in weight. An investigation of the patientmovement of the separate years does not either show any evident connection with the changes in weight.

The fact that the patients are generally weighed with their clothing on, so that the more or less moisture of these might possibly be of some consequence, need not be considered, as

Table 4. S. (Compare Fig. 4.)

The average weekly gain in each month at Silkeborg Sanatorium
(gram.—men).

	I.	F.	M.	A.	M.	J.	J.	A.	S.	O.	N.	D.	The year.
1904 . . .	446	516	375	515	498	383	301	558	455	429	365	405	438
1905 . . .	365	512	337	330	248	227	352	498	443	389	416	268	364
1906 . . .	433	283	320	190	150	276	218	313	336	350	253	160	273
1907 . . .	292	179	208	225	259	397	368	411	423	378	286	178	300
1908 . . .	187	165	175	257	186	141	207	415	447	296	211	134	234
1909 . . .	184	201	145	205	278	137	238	322	402	298	199	179	231
1910 . . .	179	129	244	248	204	172	156	284	230	283	133	225	208
1911 . . .	182	134	131	173	71	145	179	230	239	334	229	93	178
1912 . . .	82	183	231	166	210	29	118	368	349	276	159	174	193
1913 . . .	202	173	267	224	127	129	143	327	331	259	270	154	221
1914 . . .	216	234	207	165	188	160	158	295	344	337	295	50	224
1915 . . .	183	194	141	279	127	94	210	300	232	351	265	206	215
1916 . . .	216	173	225	164	102	255	114	286	259	330	344	230	226
1917 . . .	124	117	93	182	125	94	297	351	404	317	266	211	213
1918 . . .	113	114	34	115	87	210	253	276	374	350	287	254	205
1919 . . .	26	195	187	214	92	210	192	307	255	321	254	177	204
1920 . . .	223	133	250	120	95	80	339	334	312	362	303	203	232
1921 . . .	138	229	198	86	89	255	208	308	256	291	261	214	211
average . .	213	215	207	212	177	189	227	344	336	329	267	196	212

exactly similar changes of weight are found in patients, who are weighed without clothing (de Bloeme) and in soldiers, who are weighed naked (Bondesen).

As stated above the monthly changes in weight in the separate years run chiefly parallel with the joint curve of the 20 years. The smaller changes may be considered due to accidental circumstances. A few greater changes might yet possibly be due to corresponding differences in the meteorological factors, and we must therefore further consider this matter.

It may be seen in table 3 that 11 out of the 20 years follow the main rule with maximum of weight in *September*. There is, however, 7 years (1902, 1908, 1910, 1912, 1916, 1918 and 1919), in which *maximum occurs in August*.

If we look into the meteorological factors in August for the

Table 4. N. (Compare Fig. 4.)

The average weekly gain in each month at Nakkebölle sanatorium
(gram. - women).

	I.	F.	M.	A.	M.	J.	J.	A.	S.	O.	N.	D.	The Year.
1909 . . .	178	202	222	144	315	369	372	347	547	449	295	193	304
1910 . . .	271	355	383	350	353	200	363	435	512	444	319	355	362
1911 . . .	244	292	267	251	229	380	329	265	489	492	317	344	328
1912 . . .	171	193	263	171	272	243	235	372	457	389	385	361	297
1913 . . .	250	218	172	324	295	247	375	323	389	395	316	320	302
1914 . . .	228	189	175	90	174	255	302	279	429	431	290	253	261
1915 . . .	143	180	198	94	114	186	214	313	392	395	297	203	229
1916 . . .	158	218	230	112	291	278	168	272	332	401	374	169	245
1917 . . .	73	189	157	121	123	149	224	185	314	366	268	138	193
1918 . . .	155	140	146	123	127	194	97	335	407	352	281	240	199
1919 . . .	131	186	138	107	33	78	125	201	322	240	304	300	180
1920 . . .	178	178	68	99	179	64	195	342	482	260	168	357	218
1921 . . .	135	146	206	136	61	169	249	443	297	257	339	228	215
average . .	177	206	200	140	185	210	250	316	412	385	308	264	256

7 years, which have maximum of weight in this month, and compare them with the meteorological factors in August in the 10 years, in which maximum is not found in this month, as shown in table 5, the difference is not so great but that it may be due to accidental circumstances. But August with high weight distinguishes itself, however, from the other August months by a little lower pressure of the air, a little lower atmospheric temperature and considerably greater rainfall and at the same time a smaller amount of sunshine. It is especially in 1902 and 1919 that the gain in weight in August exceeds the one in September. In both the 2 years August distinguished itself by an unusually low atmospheric temperature over the whole of the country, so that a cool August possibly gives especially high weight.

As a kind of control table 6 shows the average meteorological factors from *September with and without the normal maximum*; they do not seem to corroborate those from table 4 drawn conclusions, and the changes must therefore be considered accidental.

Table 5.

Meteorological figures in August with and without maximum gain in weight.

Years <i>with</i> maximum in August.	Atmospherical pressure (mm.)	Atmospheric temperature C.	Rainfall mm.	Amount of sun- light (hours).
1902	758.3	12.7	58	111
1908	758.3	15.0	96	193
1910	758.7	15.9	73	151
1912	755.0	14.3	135	67
1916	756.9	15.2	94	169
1918	759.6	16.3	80	226
1919	757.9	14.4	57	203
1921	758.7	15.0	75	253
average	757.9	14.9	83	172
Years <i>without</i> maximum in August.				
1903	755.7	13.7	87	113
1904	760.1	15.7	33	187
1905	759.2	15.4	128	163
1906	759.6	15.2	127	173
1907	758.1	13.6	51	148
1909	759.7	14.9	38	177
1914	762.8	16.8	31	230
1915	759.2	14.6	37	158
1917	757.8	16.9	89	225
1920	760.8	14.9	64	202
average	759.3	15.2	69	178

The year 1911 shows *maximum in July*, but August and September reach almost equally as high, so that the top of the curve this year is made up by July, August and September together, and as the changes in weight do not run parallel for men and women, unknown accidental circumstances must also have asserted themselves here.

Finally we find in 1913 a very pronounced *maximum in October*. According to the meteorological statements this month distinguishes itself with a higher degree of heat than normal (Tp 8.3° C with 7.8° as normal) and by plenty of sunshine

Table 6.

Meteorological figures in September with and without maximum gain in weight.

Years <i>with</i> maximum in September.	Atmospherical pressure (mm).	Atmospheric temperature C.	Rainfall mm.	Amount of sun- light (hours).
1903	765.0	12.2	66	101
1904	766.6	12.6	7	165
1905	760.4	12.1	60	136
1906	765.3	12.9	44	159
1907	765.2	12.0	11	156
1909	762.3	11.8	60	129
1914	760.2	13.1	29	195
1915	760.9	12.2	42	210
1917	760.3	13.4	40	163
1920	762.3	12.5	36	157
1921	764.0	12.1	48	178
average	763.0	12.1	40	159
Years <i>without</i> maximum in September.				
1902	763.0	11.2	15	64
1908	761.8	12.1	49	128
1910	763.9	12.8	48	117
1911	761.3	11.1	52	155
1912	763.4	10.5	39	105
1913	764.2	12.2	53	198
1916	761.3	11.3	22	165
1918	753.7	11.6	85	129
1919	761.1	12.9	44	185
average	761.6	12.1	44	138

(92 hours with 74 as normal), so that a mild and sunny October is possibly particularly favourable for the gain in weight.

Of other irregularities in the different years the following ought to be pointed out. There is in the joint main curve a rather strong fall from an average weekly gain of 200 gram *in December* to 155 gram *in January*. This fall is again found in most of the different years except in the 3 years 1902—03, 1905—06 and 1908—09. If we compare the average

Table 7.

Meteorological figures in December and Januar with high and low weight.

	Atmos- pherical pressure mm.	Atmos- pheric tempera- ture C.	Rainfall mm.	Amount of sunlight (hours).
December with high weight . .	756.3	2.0	71	15
December with low weight . .	764.1	0.5	23	14
Januar with high weight . . .	761.3	0.4	42	21
Januar with low weight . . .	761.7	0.1	38	36

meteorological factors for the months December and January of the 3 years, in which the weight change is contrary to that of the remaining years, with the corresponding meteorological factors in December and January of these years, as it is shown in table 7, it will be seen, that the *lean* December and January months especially show higher atmospherical pressure and slighter rainfall than the corresponding *fat* December and January months, which on their part show *lower atmospherical pressure and larger rainfall*, which therefore seems to coincide with higher gain in weight.

Finally we find 4 months, namely April 1906, May 1908, June 1917 and July 1908 in which is found *particularly small gain in weight*, as the weekly gain in these 4 months both in men and women is below half the normal. If we look at the meteorological factors in these months as shown in table 8, we find that the most constant and prominent feature is a particularly *high atmospherical pressure*. High atmospherical pressure and slight rainfall in the *lean* months and low atmospherical pressure and large rainfall in the *fat* ones, seems for the present to be the most common. But it must be admitted, that the irregularities which are mentioned above, are altogether little decisive and to a great measure have the character of accidental circumstances.

More certain results might be expected by investigation of the atmospherical conditions in those months, in which *very high or very low gain in weight in several sanatoriums at one time* is observed. In the material before us we have then

Boserup, Silkeborg and Nakkebölle Sanatorium to rely on (table 3 and 4).

It will be seen from the figures, that there are 4 months with *unusually high weight* at all 3 sanatoriums, namely April and May 1914, January 1906 and June 1907. About the atmospheric conditions in these months the monthly accounts published by the meteorological institute of Copenhagen give the following information.

April 1904 had a rather *low average atmospheric pressure*, ca. 1¹ higher average atmospheric temperature than normal and *unusually abundant rainfall*.

May 1904 had fairly normal atmospheric pressure as well as temperature, but *abundant rainfall*.

January 1906 had *low atmospheric pressure*, average temperature ca. 1¹ above normal, *especially abundant rainfall*.

June 1907 showed rather *low atmospheric pressure*, very low average atmospheric temperature and *unusually abundant rainfall*.

The months with particularly great gain in weight at all 3 sanatoriums are then characterized especially by *low atmospheric pressure and abundant rainfall*.

There are 3 months with *unusually small gain in weight* at all 3 sanatoriums, namely June 1917, May 1918 and April 1921. The meteorological monthly accounts give the following information of the atmospheric condition of these months.

June 1917 was very warm and sunny. The average temperature was 2—3° above normal. *The atmospheric pressure* was 3.7 millimetre *higher than normal*. Slight rainfall, abundant sunshine.

May 1918 had *atmospherical pressure 4, 3—4, 1 millimetre above normal*, high average atmospheric temperature, and *very slight rainfall*. The amount of sunshine was 30—40 % above normal.

April 1921 showed *atmospherical pressure 3.8 millimetre higher than normal*, high average temperature, amount of sunshine 25—30 % above normal, *very slight rainfall*.

Those »lean» months common at all 3 sanatoriums show then just the vice versa of the »fat» months, namely *unusually high atmospheric pressure and unusually slight rainfall*.¹

¹ By the courtesy of the medical directors at the 5 other Danish sanatoriums I have been informed, that the 3 months mentioned, June 1917, May 1918 and

Table 6.

Meteorological figures in months with gain in

	Gain of weight in gram								
	measured			normal			difference %		
	m.	w.	tg.	m.	w.	tg.	m.	w.	tg.
April 1906	94	64	81	211	150	182	45	44	45
May 1908	18	36	25	180	130	156	10	28	16
June 1917	103	11	51	210	159	186	49	7	27
July 1908	78	74	76	247	243	245	32	31	31

There is for atmospheric temperature and the amount of hours of sunshine not very conspicuous constant facts, but still it seems as if the »fat» months coincide with the average atmospheric temperature and the average amount of sunshine, the »lean» with particularly high atmospheric temperature and a corresponding small or particularly large amount of sunshine.

Resumé. The average *weekly* gain in weight at the Danish Tuberculosis sanatoriums calculated for a period of 10—20 years is between 200 and 250 gram per patient. The gain in weight varies considerably from week to week, it may be 2—3 times higher or lower than the average, consequently also negative, the latter occurring 5—6 times a year, sometimes simultaneously at several sanatoriums.

The weekly variations show on the whole a distinct parallelism in the patients at different sanatoriums, and this uniformity seems chiefly to be due to changes in the humidity of the air, partly also in the atmospheric temperature.

Moreover there is striking *monthly* variations in the gain in weight. This gain in weight is much the same winter and spring, rises gradually during the summer and reaches its maximum in September, declining steadily in October and November.

April 1921 also at those places showed, unusually low weight. This was namely at Vejle fjord Sanatorium respectively 1, 67 and 145 gram per week per patient in the 3 months, at Krabbesholm 149, 60 and 145, at Skörping 27, 125 and 330, at Faxinge 167, 24 and 125, and at Spangsbjerg 120, 61 and 147 gram. With the exception of this one figure at Skörping all 15 numbers are extraordinary low like at Boserup, Silkeborg and Nakkebølle, and the above mentioned results from these sanatoriums are thereby further confirmed.

8.

weight lower than 50 p. c. of the average.

Atmospherical pressure mm.			Atmospheric temperature °C.			Rainfall mm.			Amount of sunlight (hours).		
measured.	normal.	difference.	measured.	normal.	difference.	measured.	normal.	difference.	measured.	normal.	difference.
763.9	760.2	+ 3.5	7.1	5.6	+ 1.5	14	34	: 20	190	129	+ 61
762.2	761.2	+ 1.0	10.5	10.7	: 0.2	63	34	+ 29	149	196	: 47
764.6	760.9	+ 3.7	17.6	15.0	+ 2.6	14	49	: 35	337	216	+ 121
760.7	759.5	+ 1.0	17.3	16.4	+ 0.9	56	63	: 7	198	209	: 11

Similar monthly variations are however to be found in other countries, so that weight maximum in Norway occurs in August, in the remaining part of Europe in September, in Pennsylvania in October, in India in November and in the Argentine in May. Consequently maximum seems to change in proportion to the degree of latitude of the place, and the monthly variations seem to depend on the orbit of the sun.

Other monthly variations imply that particularly great gain in weight occurs in the months with low atmospherical pressure, medium temperature, medium amount of sunshine and large rainfall, while particularly small gain in weight is found in the months with high atmospherical pressure, slight rainfall and particularly low or particularly high atmospheric temperature, besides a particularly small or particularly large amount of sunshine.

A continuation of researches would probably give valuable facts to judge of the significance of the influence of climatic and meteorological conditions on the gain in weight and thereby also on the cure of tuberculosis of the lungs.

A new method for the direct counting of the so-called blood platelets in man.

By

ANDERS KRISTENSON.

Assistant Doctor at the Academical Hospital of Upsala, Division for Internal Medicine.

Among the three different kinds of morphological constituents of the human blood hitherto known, the so-called blood platelets are the least known, not only in regard to their genesis, their importance etc., but also in regard to their number both in the normal and in the pathological state of the organism. Without doubt this is due not only to the diminutive size of these formations, but even more to their great tendency to agglutination, adhesion and alteration as soon as they come under conditions which differ from those existing in normal vessels. This latter important characteristic of platelets makes the working out of a method of counting them considerably more difficult than in the case of white and red blood corpuscles. Consequently a great many methods of counting platelets have been invented during the four decades that have passed since the time when the study of platelets may be considered to have begun, with the work of Hayem and Bizzozero. Even during the last few years new methods have been published from different quarters; which shows, among other things, that those already existing do not satisfy the demands made on them from the scientific, clinical and practical point of view. Without entering upon a close criticism of the existent methods, I propose to make a few general remarks on the most important causes of errors overlooked by the majority of writers.

First, as to the obtaining of blood for the investigation, all methods working with blood obtained by pricking a finger, the lobe of an ear etc. must be considered lacking in accuracy: because the blood, in its passage through the lesioned wall of the vessel, through the duct of the wound, past its edges and over the surface of the skin, comes into contact with surfaces to which, as is well known, platelets tend to adhere in incalculable, but certainly considerable numbers. When I add that the agglutination of platelets is favoured by the admixture of tissue-juice, it is beyond all contradiction that the causes of error from this source are so great, so variable and so utterly impossible to estimate that the results obtained can only give an unreliable hint at the real number of platelets in *circulating* blood.

Thus if blood obtained in this way must a priori be considered unfit material for the counting of platelets, it is obviously necessary to obtain the blood required by puncturing some large vessel, a vein or an artery. Artery puncture is still little attempted, and in investigations in the human body one can undoubtedly disregard it. Theoretically and practically it offers no advantages over venipuncture, which is therefore the method that must here be taken into consideration. Aynad, Salvioli, Thomson, Buckman and Hallisey, among others, have recommended venipuncture as a method of obtaining blood, suitable in such cases as the one under discussion. The principal advantages of blood obtained by venipuncture are: first, the avoidance of the adhesion of platelets to sore surfaces; and secondly, the avoidance of any admixture of tissue juice.

The leading principles in working out the method of taking the blood-test are: to avoid all unnecessary manipulations of the blood intended for the investigation, and all unnecessary contact with injurious surfaces; to make the blood mix as quickly as possible with the fluid of dilution; and to transfer the necessary quantity of this mixture to the counting-chamber. For this purpose I use a specially constructed syringe with a sharpened platinum point, which makes it possible, even, in the point and in the syringe, to measure and mix a certain volume of blood with a certain volume of fluid of dilution so that the proportion between blood and fluid is exactly $\frac{1}{10}$, i. e. so that the blood is diluted to one tenth. To obtain an auto-

matic and exact measurement of these fixed volumes of blood and fluid of dilution, three brass studs are placed — as shown by fig. 1 — on the piston-rod of an ordinary record-syringe holding 10 c.c. The studs are placed at right angles to each other in such a way as to regulate the amount of liquid in the syringe and its point. When the piston is drawn out far enough for the stud nearest the piston (stud 3) to come into contact with the lid they hold 10 c.c. The stud furthest from the piston (stud 1) allows the piston to be drawn out till the syringe contains about 2 c.c. Finally the middle

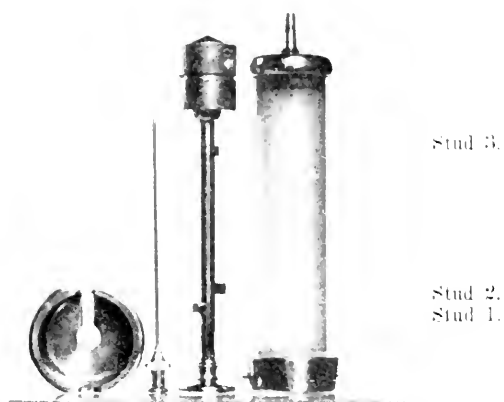


Figure 1. The instrument used for venipuncture, showing the working of the brass studs. (Size $\frac{1}{2}$).

stud (stud 2) is placed so that the syringe admits 1 c.c. more when the piston is moved on, so that stud 2 instead of stud 1 comes into contact with the lid. Before the studs can pass out of the syringe they have to be placed directly opposite the notch in the lid, and as they are drawn out they pass through it.

The instrument with which the venipuncture is made, and the surface with which the blood may come into contact, ought to be treated with some suitable preparation to prevent the adhesion of platelets. A great many substances, paraffin, vaseline and olive-oil among others, have been recommended for this preparation. Among these I have found olive-oil most suitable, and I use a four per cent solution in ether, which

makes it easily applicable in an even, thin layer. By means of venipuncture with a slightly oiled point and slightly oiled receptacles one can undoubtedly hope to reduce the number of adhering platelets to a minimum. This result is made still more reliable by the arrangement described above, which enables the blood to mix with the fluid of dilution as directly as possible, a factor which also largely contributes to prevent the agglutination of platelets. If one compares this method with those already existent — by means of a pipette, and the usual spreading of the blood on the slide — the advantages of the former are obvious, especially when one considers the possibilities of agglutination, adhesion etc. in the latter. When a pipette is used there is always the risk of adhesion to the inside of the pipette, more especially to the wall of the capillary of the instrument and the adjoining part of the ampulla; and when the blood is spread on the slide it is impossible to avoid an uneven distribution of platelets on different parts of the slide or the cover slip.

As to the fluid to be used for dilution, it must possess some special qualities in relation to blood and its morphological constituents. Among other things the fluid should:

1. prevent coagulation, agglutination, and (if possible) adhesion;
2. make it possible easily to identify platelets, and, preferably, colour them;
3. haemolyse red blood corpuscles;
4. not possess too high a specific gravity; i. e. allow a satisfactorily rapid sedimentation of the platelets; and
5. be sterile, and remain so.

Indifferent fluids (for instance, a physiological saline solution) have been used for dilution, but a solution of citrate of natron of varying concentration has been found particularly useful as a means of preventing coagulation. As Aynaud has shown, citrate of natron also preserves the integrity of platelets. On the other hand it does not prevent the agglutination of red blood corpuscles, nor, entirely, of platelets. Besides these, a great many solutions of inorganic salts and acids, isolated and combined with each other, as well as solutions of organic substances, both of synthetic and natural origin, with an admixture or without, have been used as fluids of dilution and for conserving purposes in investigations of the number of

platelets. In their effect on blood the different fluids are fixative or non-fixative, hypotonic, isotonic or hypertonic, haemolytic or non haemolytic, etc. To judge from statements I have read, and from my own investigation of some fluids, none of those composed up to the present day seem to satisfy the requirements enumerated above. The fluid of dilution that has been used in my investigations and has proved satisfactory in its results, is composed as follows:

Urea	gm. 10
Citrate of natron	2.5
Sublimate	0.005
Brilliant cresyl blue	0.5
Aqua distillata	500

This fluid prevents coagulation, it entirely nullifies the agglutination of red blood corpuscles, and if the taking of the blood-test is quite successful, there will be no agglutination of platelets. Their tendency to adhesion is also practically nullified. The solution is hypertonic, so that in general only a few red blood corpuscles keep their haemoglobin, though if the resistance of the red blood corpuscles is increased, a somewhat greater number may escape haemolysis. In a larger or smaller number of red blood corpuscles, generally haemolysed, there appears an irregular net-work of fine, uneven fibres, more or less spread out, tinged with a rather saturate, dark blue colour and very often containing a biggish grain (the size of a staphylococcus or a meningococcus) of a similar colour. This capacity of becoming coloured (limited to red blood corpuscles) is probably connected with that part of their substance which appears after so-called vital staining, and which has been described by Cesaris-Demel among others, under the name of *substantia reticulofilamentosa*. The white blood corpuscles stand out very clearly. The nuclei, both of mononucleate and polynucleate leucocytes, are always distinctly blue, of a more or less deep shade. The protoplasm is swollen, and of a faint blue colour. The neutrophile grains are swollen and vague in outline; they are of a somewhat more saturate blue than the protoplasm. The eosinophile grains, on the other hand, are well defined, not visibly swollen, and bluish red of a somewhat deeper shade. The basophile grains disappear through the influence of the hypertonic solution. The platelets are

easily identified by their shape and colour as well as by their properties. Platelets and the above-mentioned colourable substance of red blood-corpuscles are, apart from white blood corpuscles, the only constituents of normal blood that colour with brilliant cresyl blue by means of the above procedure. They are generally lengthened and, as it were, divided into two halves: one highly refractive, somewhat graily and of a faint blue colour; and the other only a little refractive, homogeneous and practically uncoloured. The two halves are separated by a more or less clearly defined furrow. Less often one finds two or — in extremely rare cases — several such hyaline parts emanating from a coloured part. A small number of platelets assume a roundish shape, and then have either a peripheric hyaline layer and a central coloured one, or are of a more diffuse colour, with a more deeply coloured centre. The coloured parts of the platelets shine distinctly when the tube of microscope is raised. As they are heavier than the mixture of blood and fluid, they sink rather quickly.

Another important quality in a fluid of dilution is that it should keep sterile, and neither disaggregate nor allow the growth of yeast or other micro-organisms. By a slight admixture of sublimate I have succeeded in making the fluid I use as serviceable after it has been kept for several months at a temperature of 18 to 22 °C. as it was when quite new. However, to be absolutely sure that the fluid is quite clear, I have generally centrifugalized the quantity of fluid to be used for some five or ten minutes. I have found that, especially towards the bottom of a bottle, there has generally formed a sediment of undissolved pigment, which interferes with the counting, if it is not centrifugalized away.

Before the venipuncture is made, the syringe and its point are carefully cleaned with water, alcohol and ether, after which the inside and outside of the point and the foremost part of the inside of the cylinder of the syringe are oiled with a small quantity (< 1 c.c.) of a solution of ether in oil. After the complete evaporation of the ether which is hastened by moving the piston backwards and forwards, the syringe is filled with the fluid of dilution till the first point comes in contact with the lid. The skin over the vein that is to be punctured is cleaned with alcohol and ether, and a small quantity of a solution of ether in oil is poured on to it. A small drop of

the fluid of dilution is placed on the spot where the puncture is to be made. If a vein in the bend of an arm is to be punctured, an assistant applies a manual circular pressure around the upper arm, and just as the vein is filling, after a second or two, the venipuncture is made right through the drop of dilution fluid. After the needlepoint has been plunged into the lumen of the vein the pressure around the upper arm can cease, and the first stud is placed directly opposite the notch in the lid, after which the piston is often automatically pushed out till the second stud stops the movement by coming into contact with the lid. The point is now taken out — but kept on the syringe — and yet more fluid of dilution is sucked up, till the last stud stops the motion of the piston. The syringe and its point are now filled with one ccm. of blood and nine ccm. of fluid. In order to introduce the fluid contained in the puncture-needle and in the mouthpiece of the syringe into the cylinder of the syringe, the last stud is placed directly opposite the notch and air is sucked in, which may then very well be used to mix the blood with the fluid. This is done very rapidly by turning the syringe with its point alternately up and down for 15 seconds. Finally two drops of a sufficient size, taken from different parts of the mixture, are transferred each to its chamber in an apparatus after Bürker's model, and, to prevent drying, two moistened slips of filter-paper are applied to both edges of the cover glass where the chambers are in direct communication with the outside air, and the preparation is left unmoved in a horizontal position for 20 or 30 minutes. During this time the platelets sink to the bottom and can easily be counted — Over the punctured wound a slight dressing is applied, and left on for 24 hours.

Before the counting is done, the preparation obtained is examined under slight magnification to control the even distribution of the platelets. If the preparation turns out successfully, a result like figure 2 is obtained; the platelets appear as small blue shining formations like points; the white blood corpuscles stand out clearly, and here and there are seen haemoglobinous red blood corpuscles. Red blood corpuscles with a blue net-work are also seen if there are any at all in the blood-test.

The counting is done under as great magnification as the

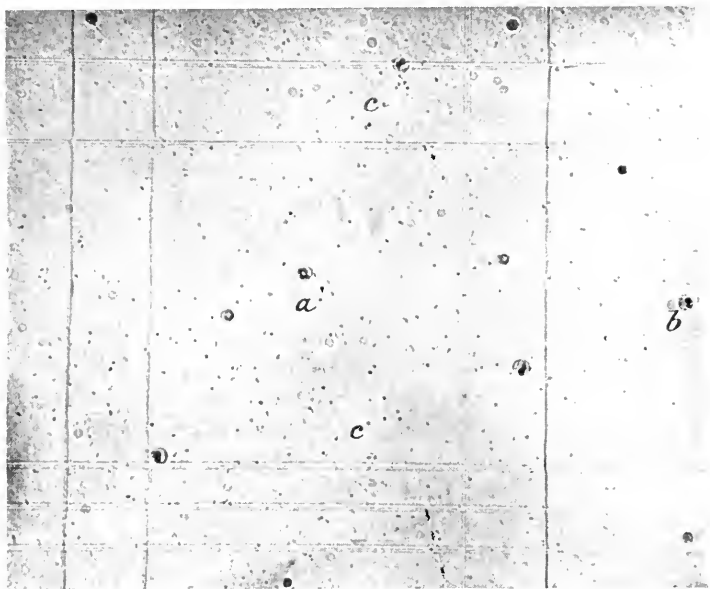


Figure 2. (Magnification 200). Micro-photograph of the bottom of the counting chamber after the sedimentation of the constituents. The red blood corpuscles mostly haemolysed. At *a*, a haemolysed red blood corpuscle with blue-coloured substance. The nuclei of the leucocytes well-defined. At *b*, an eosinophile, polynuclear leucocyte. The platelets well differentiated. Here and there (e. g. at *c*) is shown their division into two substances.

depth of the chamber and the thickness of the cover glass permit. I generally use a Reichert's microscope, with obj. 7, eye-piece 4, and length of tube 140. One counts 24×5 little squares, half the number in each chamber. I have made it a rule always to use the same counting-chamber, and always to count the identical squares; thus I am able to compare the values obtained with each other with the greatest possible accuracy. Partly to facilitate examination, and partly to equalize the eventual unevenness in the distribution of the platelets in the counting chamber, made at its filling, I distribute the counted squares over different parts of the counting chamber. While counting, one should not omit to examine the bottom surface of the cover-glass, where in spite of every precaution, a few platelets may have remained. If the time given to the sedimentation is long enough, there are no platelets swimming about free in the fluid.

Results.

As investigations under the method described above are still being made, and have only gone far enough to enable me to state its serviceableness, preliminary results alone can be given here. In Table A, I have collected some of the investigations I have made as to the number of platelets in healthy individuals. The difficulty of obtaining material for the investigations has been great, and it has been especially difficult to get healthy females in the period between puberty and climacterium. Accordingly I have not had an opportunity of examining the same woman twice, and in different relations to her monthlies. The number of platelets in healthy men in the period between puberty and 50 years has varied between 276,000 and 349,000 per c.c. I should like, by way of a preliminary figure, to give 300,000 per c.c. as a fairly normal average, but with an allowance of 50,000 more or less per c.c. I have, however, found the figures 350,000 and 250,000 per c.c. a little beyond the boundaries between what is normal and what is pathological, so that it is to be expected that further investigations will draw a closer limit for what is normal. Healthy females of the same age examined during their intermenstruous stage show a number of platelets exactly corresponding to the number in men. In old age the number of platelets both in men and women shows a considerable decrease.

Table A. Showing the result of investigations of the number of platelets in healthy individuals.

Age	Puberty — 50 years		> 70 years
	Men	Women (intermenstruous stage.)	
	333,000	323,000	200,000
	300,000	328,000	246,000
	323,000	292,000	258,000
	284,000	—	188,000
Number of platelets per c.c.	335,000	—	235,000
	349,000	—	—
	288,000	—	—
	276,000	—	—
	300,000	—	—
	291,000	—	—

It has been of great interest and value to take two tests from the same individual at about the same time and compare the numbers of platelets thus obtained. The more or less exact agreement of these numbers is, of course, a measure of the exactness of the method. If the numbers arrived at show an agreement that is within the limits of miscalculations in general by the usual methods of counting the two other morphological constituents of blood, one can at least conclude that the causes of error are constant. Table B shows the results of five such parallel investigations of the number of platelets. The greatest difference between the two numbers arrived at is in the fourth case: 24,000. This error works out at about four per cent. of the average, 305,000. The average percentage error in these five parallel investigations is 1.63. And even if an average error of four or five per cent. were found to exist, the result would have to be considered good, considering the subtlety of these formations.

Table B. Showing the results of two almost contemporary investigations of the number of platelets in the same individuals.

Case	Investigation		Average	Percentage of error
	No. 1	No. 2		
1	415,000	411,000	413,000	0.5
2	265,000	266,000	265,500	0.2
3	224,000	209,000	216,500	3.24
4	293,000	317,000	305,000	4
5	275,000	276,000	275,500	0.2

Note. The average is the arithmetical medium between the two numbers arrived at during the investigations. The percentage of error has been calculated by taking the difference between the numbers arrived at and the average, and converting it into a percentage of the average.

In Table C, I have collected some of my investigations as to the varying numbers of platelets during 24 hours. Without entering on a close examination of this question, I only want to point out that up to the present no definite result has been arrived at in my investigations. Thus some cases (1, 2 and 4) show a slight increase in the number of the platelets in the afternoon, while other cases (3 and 5) do not show any such increase. The investigations at present being made will perhaps throw light on this question.

Table C. Showing the result of an examination of the same individual at different hours of the day.

Case	Time when the test was taken	Latest Meal	Work	Blood Corpuscles		Platelets	Difference
				red	white		
1	10 a. m.	Coffee and buns at 7 a. m.	Slight after 5 a. m.	5,290,000	6,000	212,000	29,000
	7.30 p. m.	Dinner at 5.15 p. m.	Fatigue-duty	5,230,000	9,000	241,000	
2	6.30 p. m.	Dinner at 5.15 p. m.	Moderate work	6,140,000	15,200	278,000	16,000
	10.30 a. m.	Coffee and buns at 7 a. m.	No work	6,020,000	11,200	262,000	
3	Noon	Coffee and buns at 7 a. m.	1 hour's drill	5,580,000	10,600	302,000	29,000
	7.30 p. m.	Dinner at 5.15 p. m.	Moderate work	5,470,000	10,800	273,000	
4	6.30 p. m.	Dinner at 5 p. m.	Moderate work	5,630,000	11,400	365,000	32,000
	10 a. m.	Coffee and buns at 7 a. m.	Moderate work	5,730,000	7,300	333,000	
5	1.30 p. m.	Breakfast at 11 a. m.	Moderate work	5,030,000	6,900	291,000	5,000
	7.45 p. m.	Dinner at 5.30 p. m.	Moderate work	5,370,000	7,500	296,000	

Summary.

A new method for the direct counting of platelets in man has been described. One c.c. of blood obtained by venipuncture is diluted with nine c.c. of the fluid of dilution directly in the syringe used. The fluid, consisting of certain proportions of urea, citrate of natron, sublimate, and brilliant cresyl blue dissolved in water, haemolyses red and colours white blood corpuscles, and, above all, colours platelets. The counting is done in an ordinary counting-chamber, such as is used for counting white and red blood corpuscles. The average number of platelets in healthy, grown-up persons is 300,000 per c.c.: in old age the number of platelets is smaller; a comparison of the number of platelets in the same individual in the morning and in the evening gave a result that neither proved nor disproved definitely the increase of platelets during

the day. Investigations according to the method here described are being made.

In conclusion, I offer my respectful thanks to Dr. Ivar Thorling, Assistant Professor, and to Prof. G. Bergmark for their interest and kindness in enabling me to obtain material and means for my investigations.

Von spinalem Vorbeizeigen.

Vierte Mitteilung über das Kleinhirn.

Von

SVEN INGVAR.

Als ich mit Studien über die von mir formulierten Hypothese über das Zerebellum als ein reflektorisches Organ zur Erhaltung des Gleichgewichts und zur Bekämpfung von der Gravitation und Trägheit unserer Körpermassen beschäftigt war, kam mir der Gedanke ob es nicht möglich wäre einfach durch Veränderungen der statischen Verhältnisse im Körper auch eine Einwirkung auf das spontane Richtigzeigen bei Normalen zu erzeugen.

Das ursprünglich von GRAEFE angegebene Zeigen, welches in der Weise ausgeführt wird, dass die Versuchsperson auf eine bestimmte Stelle zuerst mit offenen Augen und dann mit geschlossenen zu zeigen hat, hat ja durch BÁRÁNY eine grosse Verwendung als klinische Untersuchungsmethode bekommen. Während der Normale bei diesem Versuch immer richtig zeigt, erscheinen bei Krankheiten des Vestibularapparats und des Kleinhirns allerlei Vorbeizeigen nach verschiedenen Richtungen hin.

Nach BÁRÁNY ist diese Zeigereaktion als von zwei Momenten abhängig beschrieben worden, einerseits von der Art des Reizes, der vom periferen Endorgan des Vestibularapparates ausgeht, andererseits von der Stellung des Kopfes im Verhältnis zu dem Körper. Das bestimmende Moment bei diesen beiden Faktoren ist der vestibuläre Reiz oder näher präcisiert, die Ebene des gereizten Bogenganges, und BÁRÁNY hat nachweisen können, dass das Vorbeizeigen sich immer in dieser Ebene manifestiert.

Eine vom horizontalen Bogengang ausgehende Reizung gibt beispielsweise immer nur Vorbeizeigen in der Horizontalebene, d. h. nach der Seite. Wenn man einen Patienten, der sich unter dem Einfluss eines solchen Reizes befindet, den Kopf nach der Seite beugen lässt, so dass der gereizte horizontale Bogengang in eine vertikale Ebene kommt, verändern sich die vestibulären Reaktionen der Extremitäten sofort, und es kommt zu Vorbeizeigen in der Vertikalebene. Wenn der Pat. bei aufrechter Kopfhaltung mit beiden Händen nach rechts gezeigt hat, so wird dieses Vorbeizeigen nach unten auftreten, wenn er den Kopf auf die rechte Schulter legt, nach oben dann, wenn er ihn auf die linke Schulter plaziert. Ist ein vertikaler Bogengang gereizt, so tritt das Vorbeizeigen nur nach oben oder nach unten auf.

Die Zeigereaktionen BÁRÁNY's sind von diesem Autor selbst als vestibuläre, in der Kleinhirnrinde ausgelöste Reflexe angegeben worden. Seitdem haben die hervorragenden holländischen Experimentatoren MAGNUS und DE KLEIN zeigen können, dass Reaktionsbewegungen dieser Art bei Tieren auch nach kompletter Abtragung des Kleinhirns hervorgerufen werden können. Es scheint mir jedoch BÁRÁNY in überzeugender Weise gezeigt zu haben, dass die von ihm beim Menschen studierten vestibulären Reaktionsbewegungen vom Kleinhirn beeinflusst sind.

Die gewöhnliche Methode diese Reaktionen hervorzubringen ist die kalorische Probe (Ausspülung des Gehörgangs mit Wasser, dessen Temperatur nicht mit demjenigen des Körpers übereinstimmt) oder Rotation des Patienten auf einem Drehstuhl. REINHOLD hat entdeckt, dass Vorbeizeigen auch bei einfacher Rotation des Kopfes zu Stande kommt. Wenn man den Kopf nach rechts wendet, erfolgt ein Vorbeizeigen in den Schultergelenken in der Horizontalebene nach links. B. FISCHER hat dies Vorbeizeigen näher studiert und dabei konstatiert, dass auch bei Augenwendungen dieselben Phänomene zum Vorschein kommen. Wenn ein Patient unter den geschlossenen Lidern nach rechts schaut, erfolgt Vorbeizeigen nach links. Unter dem Namen der FISCHERSchen Reaktion findet man dieses Phänomen in der Literatur beschrieben.

Das Vorbeizeigen nach Augenwendungen ist gewissermassen nur eine physiologische Bestätigung von schon lange bekannten anatomischen Tatsachen, nämlich der intimen anatomischen Verbindung zwischen den vestibulären Kernkomplexen in der

Medulla oblongata und den Augenmuskelnkernen. Die Augen spielen ja für die Körperstatik eine grosse Rolle (ROMBERGS Phänomen).

STIEFLER hat die Reaktionen von FISCHER noch weiter studiert. Er kommt zu dem Schluss, dass die Beugung des Kopfes nach der Seite sie am schönsten und sichersten auflösen lässt, an zweiter Stelle kommt als verursachendes Moment die Drehung des Kopfes. Als hervorruftendes Moment am wenigsten zuverlässig ist die Blickwendung.

Schon REINHOLD hatte es als unwahrscheinlich angesehen, dass dieses Phänomen vestibular ausgelöst werden könne. Die Befunde STIEFLERS haben diese Annahme noch weiter gestützt. Denn die Tatsache, dass die Kopfbeugung es besser hervorruft als die Kopfdrehung, weist entschieden in diese Richtung. Wenn es durch einen vestibulären Reiz ausgelöst wäre, würde es, da es sich in der Horizontalebene manifestiert, von einem Reiz in dem horizontalen Bogengang herrühren.

Dieser muss jedoch bei der Kopfdrehung viel mehr gereizt werden als bei der Kopfbeugung. Wenn sich aber das Vorbeizeigen bei Kopfbeugung öfter als bei Drehung manifestiert, so kann es nicht vestibulär ausgelöst sein, sondern es spielen hier ohne Zweifel andere Kräfte mit, die herangezogen werden müssen um das Phänomen zu erklären. Darüber unten mehr.

Vor kurzer Zeit hat BÁRÁNY behauptet, dass die FISCHERSchen Reaktionen nicht in der zerebellaren Rinde entstehen können, hauptsächlich weil sie auch bei Patienten mit zerebellaren Läsionen auftreten, bei denen man ein entsprechendes Vorbeizeigen nach derselben Richtung durch künstliche vestibuläre Reize (Spülungen, Rotationen) nicht hervorrufen kann. Sie sollten infolgedessen irgendwo cerebral ausgelöst sein.

Bei meinem Studium über das Kleinhirn als ein Organ zur reflektorischen Erhaltung des Gleichgewichts kam mir die Idee, ob man nicht durch eine Veränderung der statischen Verhältnisse des Körpers auf das spontane Richtigezeigen bei geschlossenen Augen einwirken könnte.

Diese Versuche wurden so ausgeführt, dass die Versuchsperson mit geschlossenen Augen stehend auf einen vorgehaltenen Finger hinzeigen sollte. Sie konnte dabei diesen Finger richtig treffen; wenn man aber die Versuchsperson auffordert, während des Versuches den anderen Arm zu abduzieren und dann in abduzierter Stellung gerade zu halten, so stellte es sich heraus,

dass sie unmittelbar darnach nicht mehr richtig zeigte, sondern mit dem ersten Arm immer nach der entgegengesetzten Seite hin vorbeizeigte. Wenn die Probe mit vielen Menschen vorgenommen wurde, so ergab es sich, dass dieses Phänomen nur in seltenen Fällen nicht zum Vorschein kam. Wenn man die Versuchsperson ein Gewicht in dem abduzierten Arm halten lässt, wird das Vorbeizeigen nur viel stärker. Der Grad des Vorbeizeigens ist in vielen Fällen dem Gewichte proportional. Ein solches Vorbeizeigen kann mit noch grösserer Regelmässigkeit zum Vorschein gebracht werden, wenn der Pat. auf einem Stuhl sitzt und das eine Bein gerade nach vorn gestreckt hält. Wenn er den Versuch in dieser Stellung mit geschlossenen Augen ausführt, so bekommt man ein Vorbeizeigen nach innen oder nach aussen, je nachdem man das Bein abduzieren oder adduzieren lässt.

Wichtig für die Beurteilung der Art dieser Abweichungen ist die Tatsache, dass sie, wenn die Versuchsperson steht, nur dann zum Vorschein kommen, wenn sie die Beine geschlossen hält, in derselben Weise wie dies bei der RÖMBERG'schen Gleichgewichtsprüfung vorgeschrieben ist. Stellt sich die Versuchsperson breitbeinig hin, so findet man keine Abweichung des zeigenden Arms nach Abduktion des anderen. Ebenso wenig findet man eine Abweichung, wenn die Versuchsperson bequem auf einem Stuhle sitzt. Erst wenn man den betreffenden sich ganz an den Rand des Stuhles mit gekreuzten Beinen hinsetzen lässt, erscheinen wieder die Abweichungen in schöner Weise. Aus diesen Verhältnissen geht unzweideutig hervor, dass die Unterstützungsfläche von Bedeutung ist. Die Abweichungen imponieren als unbewusste Gleichgewichtsreflexe.

Dass die Abweichungen des zeigenden Arms nicht einfach in der Weise erklärt werden können, dass der ganze Körper sich nach der Abduktion des Armes nach der Seite des zeigenden Armes verschiebt, davon kann man sich sehr leicht in folgender Weise überzeugen. Man lässt die Versuchsperson während des Abduzierens den zeigenden Arm geradeaus in die Richtung des fixen Punktes halten. Man wird dann zwar sehen, dass sich dieser zeigende Arm infolge der Verschiebung des ganzen Körpers nach der Abduktionsrichtung der entgegengesetzten Seite ein wenig lateralwärts verschiebt; aber diese Verschiebung des zeigenden Armes macht nur einen Bruchteil des oben beschriebenen Vorbeizeigens aus.

Es ist ohne weiteres klar, dass dieses unbewusste Vorbeizeigen als ein reflektorisches Phänomen betrachtet werden muss. Schon aus den oben angeführten Tatsachen geht hervor, dass dieser Reflex von der Unterstützungsfläche des Körpers abhängig ist. Es ist die Veränderung der statischen Verhältnisse des Körpers welche die Abweichungen bedingt. Es scheint mir auch unzweideutig zu sein, dass sie als Gleichgewichtsreflexe zu betrachten sind.

Wenn man die Situation der Versuchsperson bei dem oben angeführten Experiment zu analysieren versucht, so muss man sich zuerst die physiologischen Voraussetzungen seiner körperlichen Orientierung klarmachen. Ihre Augen sind geschlossen, und dadurch ist sie auch der statischen Hilfe des Sehens beraubt.

Das ROMBERGSche Phänomen, das so oft erst bei geschlossenen Augen positiv wird, ist für uns ja ein ebenso einfacher als überzeugender klinischer Beweis für die Bedeutung der statischen Funktion des optischen Apparates. Ich will hier nur an die Auffassung erinnern, dass bei den niedrigeren Säugern das Auge ausschliesslich ein phototaktisches, der Körperstatik dienendes Organ ist, das in intimer Verbindung mit dem Kleinhirn steht (KAPPERS).

Die Versuchsperson kann, nachdem sie ihre Augen geschlossen hat, die allgemeinen Körpersensibilität für ihre körperliche Orientierung benutzen. Dabei fügen sich Tast- und Muskelgefühl zu dem von den vestibulären Apparaten stammenden Impulse.

Es erübrigt uns noch diese beiden verschiedenen Arten von Impulsen in ihrem gegenseitigen Verhalten näher zu besprechen. Die Bahnsysteme, welchen diese beiden Funktionen zugehören, dürften als für die Kleinhirnfunktion physiologisch äquivalent betrachtet werden können.

Wenn man die Entwicklung des Vestibularapparates phylogenetisch studiert, so ergibt sich, dass alles darauf hindeutet, dass das Vestibulärorgan zur statischen und kinetischen Orientierung in einem fliessenden Medium (Wasser und Luft) dient. Die kolossal entwickelten Nervenapparate des N. VIII der Fische, die sowohl relativ als absolut mächtigen, halbzirkelförmigen Kanäle der Vögel sind ja nur Stützen für eine solche Annahme. Auch der Umstand, dass bei den im Wasser leben-

den Säugern (Zetazeen) gerade diejenigen Abschnitte des Kleinhirns — die Flocculi und Paraflocculi — an Grösse besonders zunehmen, welche die engsten Beziehungen zu den vestibulären Kernen und Bahnen zeigen, ist ein Ausdruck für dieselbe Sache. Diese Annahme von der grossen Bedeutung des Vestibularapparates für die Orientierung im Wasser wird auch dadurch gestützt, dass der labyrinthlose Hund im Gegensatz zu dem kleinhirnlosen ertrinkt (LUCIANI). Labyrinthtaube Menschen lernen niemals schwimmen (BECHTEREW).

In demselben Grade wie die Tiere sich dem Landleben anpassen, entwickelt sich ein anderes zuführendes System, die afferenten spinozerebellären Bahnen. Bei den Fischen existieren diese Bahnen nur vom Halsmark aus (KAPPERS). Bei den Säugern nehmen sie an Mächtigkeit zu, in demselben Grade, wie die Tiere sich ausschliesslich für das Landleben anpassen und ihre Lebensweise demzufolge entsprechende Ansprüche an ihre Körperstatik stellt. So erstreckt sich der spinale Ursprung der betreffenden Bahnen bei den höheren Säugern bis in das Sakralmark (BING). Je komplizierter die Körperstatik wird (Anthropoiden, Mensch), desto mächtiger werden diese Bahnkomplexe (GRÜNWARD). Wir müssen also annehmen, *dass sie dementsprechend eine mit derjenigen der vestibulären afferenten Kleinhirnbahnen physiologisch äquivalente Funktion übernehmen*. Es ist naheliegend, dass bei den höheren Säugern die spinozerebellären Bahnen eine wenigstens ebenso grosse Rolle für die Kleinhirnfunktion spielen als die vestibulären.

Beim Ausfall der vestibulären Bahnen können die spinozerebellären vikariierend eintreten.

Die Ausfallserscheinungen bei Läsion der spinozerebellären Bahnen werden oft mit den Ausfallserscheinungen nach Labyrinthläsionen verglichen. Die Ähnlichkeit zwischen beiden ist gross (BING, MARBURG).

Ziemlich allgemein wird von den Forschern angenommen, dass im Vestibularapparat die Strömung der Endolymphe den eigentlichen Reiz des perzipierenden Nervenapparats darstellt. Wenigstens kann gesagt werden, dass diese Auffassung lange Zeit ein Eckpfeiler in den wichtigsten und am meisten heuristischen wissenschaftlichen Hypothesen über das Vestibularorgan gewesen ist (MACH, BREUER, CRUM BROWN). Das wirksame Prinzip im Vestibularorgan ist der Druck, den die Endo-

lymphe und die Statolithen auf die Nervenendapparate ausüben. In der Ruhelage muss dabei *die Schwerkraft* das wirkende Prinzip sein. Bei Bewegungen des Kopfes geraten die Endolympe und die Statolithen infolge des Gesetzes der Trägheit in Bewegungen. Demnach begegnen wir hier sowohl statischen als auch kinetischen Momenten. Die Funktion des Vestibularorgans ist m. a. W. an die Wirkung gebunden, welche die Endolympe und die Statolithen als »tote« Massen in ihren verschiedenen statischen und kinetischen Phasen, denen diese Massen infolge der Gesetze der Gravitation und der Trägheit unterworfen sind, auf die nervösen Endapparate ausüben. Dies kann in Kürze auch so formuliert werden, dass Gravitation und Trägheit diejenigen Faktoren sind, welche die adäquaten Reizmittel für das Vestibularorgan darstellen. Am kürzesten wird diese Sache in der Weise ausgedrückt, dass der Vestibularapparat das sensorische Organ für die Funktion der »Masse« im physikalischen Sinne des Wortes dient.

Jetzt wissen wir durch die Entdeckung LOTHMARS, die später von MAAS, GOLDSTEIN, GORDON HOLMES und anderen bestätigt wurde, dass Kleinhirnkranke eine Unter- oder Überschätzung von Gewichten in den ataktischen Extremitäten zeigen. Dies ist die einzige sichere Sensibilitätsstörung, die man bei zerebellaren Läsionen gefunden hat.

Eine solche Störung der Auffassung der Schwere könnte man sich natürlich auch als eine Folge von Störungen anderer Sensibilitätsqualitäten denken. Dieselben sind aber bei solchen Fällen alle intact. Dies gilt sogar für den kinästetischen Sinn (den Muskelsinn). Patienten mit einer sehr ausgesprochenen Zerebellarataxie können nach unseren Beobachtungen über diese Fragen in der hiesigen Klinik immer ganz genau die Bewegungsrichtung selbst minimaler Bewegungen in den Extremitäten angeben.

Die Störung in der Auffassung der Schwere bei den zerebellaren Läsionen kann also nicht als ein sekundäres Phänomen, als Folge der Störung anderer Hautsensibilitätsqualitäten betrachtet werden, sondern muss als ein ganz selbständiges Symptom gelten. Die Wege, auf welchen die Empfindung der Schwere das Zerebellum erreichen kann, sind indessen nur die spinozerebellären Fasersysteme.

Wir finden also hier, dass ebenso wie der Vestibularis durch die Gravitation verursachte Reize übermittelt, solche Reize auf

dem Wege der spinozerebellären Bahnen dem zentralen Nervensysteme zugeführt werden.

Wenn wir uns anatomisch vergegenwärtigen, wie die spinozerebellären und die vestibulären Fasersysteme im Kleinhirn endigen, so ergibt sich, dass beide in identischer Weise in der Rinde als Kletterfasern um die Körnerzellen endigen (JELGERSMA). Schon diese identische Endigungsweise lässt uns auf eine Gleichheit ihrer funktionellen Bedeutung schliessen. Die oben gegebene Darlegung, dass diese beiden Systeme gravitationsperzipierend sind, steht mit dieser Endigungsweise in bester Übereinstimmung. Wir haben somit hier eine anatomische Bestätigung für die oben angeführte Hypothese gefunden, dass die Funktionen beider Fasersysteme von der gleichen Art sind. Die psychophysischen Tatsachen und die anatomische Grundlage weisen hier nach derselben Richtung hin. Alles spricht demnach dafür, dass die vestibulären und die spinalen afferenten Fasersysteme beide als Gravitationsysteme aufzufassen sind.

Wenn wir nach dieser theoretischen Auseinandersetzung zu unseren Versuchen zurückkehren, wo der Zeigerversuch mit geschlossenen Augen ausgeführt wird, so hat die Versuchsperson für ihre Orientierung die allgemeine Körpersensibilität, die Muskel- und Gelenkempfindungen nebst dem Vestibularapparate zu ihrer Verfügung. Die spinozerebellären Bahnen nehmen auch dabei Teil. So lange nichts verändert wird, kann sie richtig zeigen und den vorgehaltenen Finger beliebig oft von unter her richtig erreichen.

Lässt man sie aber ihren anderen Arm abduzieren, zeigt sie nach aussen vorbei. Dies spricht dafür dass ihre Orientierung dadurch in irgend einer Weise gestört geworden ist.

Inwiefern ist die Situation des Patienten nach dieser Abduktion des Armes verändert? Das Fundament der Körperorientierung, die allgemeine Körpersensibilität, ist die ganze Zeit über, sowohl vor als auch nach der Abduktion des Armes, gleich gewesen. Dem Vestibularapparat sind keine neuen Reize zugeflossen. Die einzige Veränderung, welche eingetreten ist, betrifft die statischen Verhältnisse des Körpers. Die Abduktion des Armes hat Verschiebungen von Kräfteparallelogrammen der Masseneinheiten des Körpers zu Stande gebracht. Die Schwerlinie des Körpers ist verschoben. Wenn die Versuchsperson jetzt wieder die hervorgehaltene Hand aufsuchen will,

zeigt sie nach aussen vorbei. Es kommt nun zu dem Erheben des Armes noch eine unbewusste Abduktion, die dem Gewicht, womit ich den zuerst abduzierten Arm belastet habe, proportionell ist.

Diese reflektorische Abduktion ist offenbar ein Ausdruck für das *Streben des Körpers sein Gleichgewicht wieder zu stabilisieren*.

Die Tatsache, dass bei breitbeiniger Stellung der Versuchsperson keine Abweichungen hervorgerufen werden können, macht diese Annahme sehr wahrscheinlich.

Es erhebt sich nun die Frage, wo dieser Reflex ausgelöst wird. Kann dies Vorbeizeigen mit dem oben zitierten von FISCHER beschriebenen Vorbeizeigen verglichen werden, oder handelt es sich vielleicht um eine Reaktion von einer ganz anderen physiologischen Dignität? BÁRÁNY meint, dass die oben erwähnten FISCHERschen Reaktionen nicht in der Zerebellarrinde ausgelöst werden können, weil er sie bei solchen Patienten auftreten sah, wo man ein entsprechendes Vorbeizeigen durch Vestibularreize nicht auslösen konnte. Es scheinen mir seine Argumente kaum hinreichend beweiskräftig zu sein.

BÁRÁNY hat in der Zerebellarrinde einige Zentra angegeben, unter deren Vermittlung vestibuläre Reize einen Einfluss auf die Bewegungen der Extremitäten ausüben können. Die bisher gefundenen Zentra dieser Art nehmen einen recht kleinen Teil der Zerebellarrinde ein. Bei den Spülungen des Gehörganges und bei den Drehungen sind es nur vestibuläre Reize, die dem Kleinhirn zugeführt werden.

Was die Endigung der vestibulären Fasern im Kleinhirn betrifft, so hat man zwischen direkten und indirekten Fasern zu unterscheiden. Die letzten gehen über die vestibulären Kerne zum Kleinhirn. Was die direkten Fasern anbetrifft, so habe ich in meiner Arbeit über die Phylogenese des Kleinhirns gezeigt, dass die grösste Mehrzahl derselben in der Lingula, der Uvula und dem Nodus und in den Flocculi endigt. Diese Abschnitte liegen im Organe alle basal und sind dort ringförmig gruppiert. Sie bilden sozusagen eine basale, direkt vestibulär beeinflusste Etage im Kleinhirn.

Die spinozerebellären Faserendigungen nehmen dagegen eine höher gelegene, zweite Etage ein.¹ Zwar sind die Grenzen zwischen diesen beiden Etagen nicht scharf, doch hat man

¹ Bemerkung zur Korrektur. S. nach dem Texte.

sicherlich das Recht in dem Angeführten einen anatomischen Ausdruck für eine funktionelle Lokalisation in der Kleinhirnrinde zu sehen.

Viele vestibulären Impulse erreichen das Kleinhirn nicht direkt, sondern via der vestibulären Kerne. Das Verbreitungsgebiet dieses zweiten Neurones in der Kleinhirnrinde ist sicher sehr gross und umfasst vielleicht das ganze Organ, aber das oben gefundene, topographische Prinzip lässt vermuten, *dass es im Kleinhirn einerseits überwiegend vestibulär und andererseits überwiegend spinal innervierte Gebiete gibt.*

Es kommt mir deshalb nicht ganz überzeugend vor, wenn BARÁNY auf Grund des Vorhandenseins der FISCHERSchen Reaktionen bei Abwesenheit derselben vestibulären Reaktion den Schluss zieht, dass die ersteren nicht in der Zerebellarrinde ausgelöst werden können. Man muss im Zerebellum einen reflektorischen Mechanismus annehmen, der nur auf dem spinalen Wege wirkt, unabhängig aber von den vestibulären Bahnen.

Schon durch einfaches, logisches Denken können wir zur Annahme einer von dem Vestibularorgan unabhängigen spinozerebellaren Tätigkeit der Zerebellarrinde gelangen.

Wir wissen ja, dass die Ausfallserscheinungen bei einer Läsion der spinozerebellaren Bahnen viel stürmischer sind als nach beiderseitiger Labyrinthexstirpation (BING, MARBURG). Die labyrinthlosen Tiere bekommen jedoch recht bald ihre normale Kleinhirnfunktion wieder. Da das Kleinhirn bei seiner reflektorischen Tätigkeit sich unbedingt auf periphere Impulse stützen muss, so haben wir infolgedessen das Recht anzunehmen, dass bei einem labyrinthlosen Tier die Kleinhirnfunktion hauptsächlich auf spinalen afferenten Innervationen fusst.

Es scheint deshalb logisch gestattet zu sein die Hypothese auszusprechen dass diejenigen FISCHERSchen Reaktionen, die nach Kopfwendung oder Kopfbeugung entstehen sowie das von mir gefundene Vorbeizeigen zerebelläre Reaktionen sind, die auf spinalem Wege ausgelöst werden — dass sie kurz gesagt als eine spinozerebelläre Funktion aufzufassen sind.

Aus vielen früheren Arbeiten wissen wir, dass Gleichgewichtsstörungen zu den auffallendsten Symptomen bei zerebellaren Läsionen gehören. BABINSKI hat eine Serie von klinischen Ausfallserscheinungen beschrieben, die nur so gedeutet werden

können, dass dem Zerebellarkranken die Tätigkeit mangelt gewisse für die Erhaltung des Körpergleichgewichts nötige, kompensatorische, unbewusste Bewegungen auszuführen. Auch die oben angeführten, neuentdeckten Reflexe sind solche kompensatorische, unbewusste Bewegungen, die als besondere Momente zu den Gleichgewichtsbestrebungen des Körpers gehören.

Die oben ausgesprochene Hypothese von der zerebellaren Genese bietet sich in dieser Weise von selbst.

Ich behalte mir für die Zukunft weitere Untersuchungen vor, wie Zerebellarkranke sich gegenüber der Anwendung dieser Hypothese verhalten.

Damit haben wir auch dieses spinale Vorbeizeigen mit dem in der letzten Zeit so emsig studierten vestibulären Vorbeizeigen gleichgestellt. Die Folge davon ist, dass die vestibulären Zeigereaktionen Balanzierreflexe sein müssen. In der Tat erhebt sich kein theoretisches Bedenken gegen eine solche Annahme. Denn durch die artifiziellen Reizungen des Vestibularapparats, wie bei den kalten Ausspülungen des Gehörganges etc., werden Verhältnisse im Vestibularapparat zu Stande gebracht, welche sonst auch physiologisch bei Bewegungen des Kopfes entstehen. Solche haben ja immer einen grossen Einfluss auf die statischen Verhältnisse des Körpers. Das physiologische Äquivalent zu den Reaktionen, die wir nach künstlichen Vestibularreizungen sehen, muss in den spontanen Extremitätenreaktionen nach Kopfbewegungen gesucht werden. Diese letzteren sind als kompensatorische Gleichgewichtsaktionen zu betrachten.

Alles spricht dafür, dass das vestibulare Vorbeizeigen auch ein kompensatorischer Gleichgewichtsreflex ist. Eine Erklärung der physiologischen Natur dieser Phänomene ist bisher m. W. in der Literatur nicht gegeben worden.

Die neuentdeckten Reaktionen nach Veränderungen der statischen Verhältnisse der Körpermassen *liefern einen interessanten Beweis für die Bedeutung, welche die Schwerlinie des Körpers für unsere Orientierung hat.* Die betreffenden Reaktionen entstehen ja nach Verschiebungen der Masseneinheiten des Körpers. Die Kraftparallelogramme dieser Masseneinheiten haben alle eine Hauptresultante, die Schwerlinie des Körpers. Verschiebungen dieser Masseneinheiten bewirken auch eine Verschiebung der Schwerlinie in ihrem Verhältnis zu der Unterstützungsfläche. Das oben beschriebene Vorbeizeigen,

das eine Art Desorientierung voraussetzt, entsteht demnach als Folge einer solchen Verschiebung. Die Schwerlinie des Körpers stellt also einen der wichtigsten proprioceptiven Reize dar, die für die dynamische Stabilisierung (*posture* im Sinne SHERINGTONS) nötig sind.

Die centripetalen Impulse, die für unsere Orientierung im Raume nötig sind, zerfallen in natürlicher Weise in drei Gruppen, die optischen, die vestibulären und diejenigen die von der Peripherie des Körpers und den Exträmitäten das Gehirn erreichen.

Von BÁRÁNY wurden die vestibulären Reaktionsbewegungen festgestellt und ihre klinische Bedeutung studiert, von FISCHER und KISS wurden die optischen Reaktionsbewegungen entdeckt. In dieser Arbeit wird es schliesslich gezeigt, dass Reaktionsbewegungen auch via der dritten Gruppe der Orientierungseindrücke, der peripherisch-körperlichen, auszulösen sind.

Bemerkung zur Korrektur.

BREMER hat in *Sherringtons* Laboratorium bei Reizung der Kleinhirnrinde mit schwachen elektrischen Strömen zwei verschiedene Gebiete im Lobus anterior und im Lobus posterior feststellen können, welche, wie dieser Verfasser hervorhebt, vollkommen mit den Rindengebieten übereinstimmen von denen ich in meinen anatomischen Studien habe zeigen können, dass sie die Endstätten der afferenten spinocerebellaren Bahnsysteme in sich schliessen. (C. R. de Société de Biologie de Paris 1922, pag. 955.)

Literaturverzeichnis.

BÁRÁNY, R. Nachweis der Auslösung der Reinholdsehen und der Fischersehen Reaktionen sowie des optischen Vorbeizeigens in der Rinde des Grosshirns. Nordisk Tidskrift för Oto-Rhino-Laryngologi. Bd. 2, Nr. 2—3. 1917. Das Fischersehe und Kiss'sche Vorbeizeigen bei Seitenwendung der Augen. Acta Oto-Laryngologica, Vol. 4, Fasc. 1, 1922. FISCHER, B. Wiener Klin. Wochenschr. 1914, Sitzung d. Neur. Gesellsch. 10, 3, 1914. INGVAR, S. Zur Phylo- und Ontogenese des Kleinhirns nebst einem Versuche zu einheitlicher Erklärung der Zerebellaren Funktion und Lokalisation. Folia-Neurobiologica 1918. KISS. Über Vorbeizeigen bei forcierten Seitwärtschauen. Zeitschr. f. die ges. Neurologie und Psychiatrie 1921. MAGNUS und DE KLEIJN. Über die Unabhängigkeit vom Kleinhirn und über die Lage von der Zentren für die Labyrinthreflexe im Hirnstamm Pflügers Archiv Bd. CLXXVIII S. 124, 1920. STIEFLER, R. Ergebnisse der Prüfung des Bárány'sehen Zeigerversuches bei Schussverletzungen des Schädels bzw. des Gehirns. Zeitschr. f. die ges. Neurologie und Psychiatrie, Bd. 29; 1915, Pag. 484. Übrigens wird zu dem ausführlichen Literaturverzeichnis in der erwähnten Arbeit von INGVAR hingewiesen.

Le nombre des globules rouges chez les sujets normaux, et leurs variations dans les diverses conditions physiologiques.

Par

EINAR J. RUD.

II.

Les variations du nombre des globules rouges dans les diverses conditions physiologiques.

Dans la première partie de ce traité les résultats de mes examens sur l'influence de l'âge et du sexe sur le nombre des globules rouges chez des sujets normaux sont donnés.

Dans les pages suivantes les influences de quelques autres conditions seraient mentionnées, en nous fondant sur la littérature.

Enfin je donne mes examens personnelles concernant: *L'influence du repas. — Le nombre des globules rouges à différents moments de la journée et à différents jours (d'un jour à l'autre, — examens hebdomadaires, — examens à intervalles éloignés, jusqu'à pendant 6—7 mois).*

La menstruation, la grossesse, l'allaitement. — Le travail musculaire. — Le nombre des globules rouges dans le sang des diverses territoires vasculaires (capillaire, veineux, artériel).

Inanition. Administration de nourriture.

En 1864, Panum (115) constata chez des chiens que la quantité totale du sang diminuait au cours de l'inanition complète et, qu'en outre, le sang devenait plus concentré.

Worm-Müller,¹ trouva, en concordance avec ce fait, une augmentation des globules rouges chez les animaux soumis à l'inanition. Le même résultat fut obtenu par Buntzen (26), au moyen d'expériences sur des chiens (augmentation de 5 à 14 % des globules). Hayem (77) trouva aussi une augmentation chez l'homme après un jeûne de 24 heures. Dans quelques expériences, qu'avec Buntzen on peut trouver peu convaincantes, Malassez¹ constata, chez les animaux, une dilution du sang augmentant avec la durée de l'inanition.

Administration de nourriture. Nasse¹ indiquait en 1850 que les éléments solides du sang augmentaient en quantité dans les 9 premières heures qui suivent un repas.

Sorensen (134) qui fut le premier à publier des recherches sur le nombre des globules rouges sous l'influence des repas chez l'homme (lui-même servant de sujet d'expérience), déclare que les sujets humains conviennent très peu pour ce genre d'expériences, car on peut, chez l'animal, administrer des repas plus considérables et, en outre, on peut séparer l'une de l'autre l'alimentation solide et l'alimentation liquide (boissons). Ses recherches furent pratiquées à 6 jours différents et à plusieurs (de 5 à 9) moments différents.

Comme résultat principal, il constata une *augmentation* du nombre des globules après le repas, mais, ces expériences ne semblent pas concluantes, si on les soumet à un examen critique.

Sorensen, pour obtenir des nombres moyens méritant la confiance, a additionné plusieurs numérations faites à peu près au même moment de la journée, mais à des jours *différents*.

Après le repas de midi, le maximum, pour les deux jours, fut obtenu ¹ 2 heure après le repas. La diminution commença déjà 1 heure après le repas. Au cours de deux autres jours; le maximum fut obtenu respectivement ³ 4 d'heure et 1 heure ¹ 4 après la cessation du repas. Après le petit déjeuner du matin, les conditions étaient un peu plus irrégulières; mais, on trouva principalement une petite augmentation au cours de la première heure qui suivit la fin du repas. Si, pour les divers jours, on calcule les écarts les plus forts des chiffres moyens, ces chiffres deviennent respectivement 340,000, 360,000, 330,000, 450,000, 390,000 et 480,000 par mill. cube. Comme on le voit, ce sont des chiffres qui, probablement rentrent dans les limites d'erreur possible et qui, en outre, ne sont pas absolument constants.

Buntzen fit 12 expériences d'alimentation chez des chiens; comme résultat, il constata chez 10 une augmentation du nombre des globules rouges qui survenait toujours dans l'espace de 6 quarts d'heure.

¹ Cité d'après Buntzen.

Buntzen admit qu'elle était due à une diminution du volume du sang et à la concentration consécutive, produite par sécrétion des liquides digestifs.

Schwinge (129) trouva, chez l'homme, peu de temps après le repas, une augmentation des globules rouges qui était suivie d'une diminution suivie à son tour d'une nouvelle augmentation.

Comme Buntzen, il considère la sécrétion des liquides digestifs comme la cause de l'augmentation et la résorption de ces liquides serait la cause de la diminution consécutive.

Bing (13—14) a récemment obtenu des résultats dans le même sens, mais qui, cependant, ne sont pas uniformes. Il fit la numération des globules rouges chez 22 personnes en état de jeûne. Puis, il leur administra le repas d'épreuve d'Ewald qui fut retiré de l'estomac au bout de ³ 1 d'heure. En même temps, il fit un nouveau prélèvement de sang pour la numération. Dans 13 cas, il y eut une augmentation du nombre des globules (500,000 à 1 million par mill. cube). Dans 9 cas, il n'y eut aucune modification.

Comme on le voit, il semble que chez les animaux, on peut constater une augmentation des globules rouges après les repas, tandis que chez l'homme les résultats sont incertains, peut-être à cause des quantités relativement faibles d'aliments qui sont absorbés par l'homme.

Nombre des globules rouges à divers moments de la journée et à des jours différents.

Comment se comporte le nombre des globules rouges aux divers moments? Y-a-t-il dans les conditions normales, des variations qui ne puissent pas s'expliquer par les influences mentionnés dans les chapitres précédents?

La réponse à cette question, comme indiquée par Lyon, présente le plus grand intérêt pour la physiologie; elle n'est pas moins importante pour évaluer les variations constatées dans les conditions pathologiques.

Tandis qu'Hayem (72) affirmait que le nombre des globules ne subit que des variations très minimes pour un même individu, dans les mêmes circonstances, les opinions des auteurs venus après lui ont été très divergentes à ce sujet.

Lyon (103) qui examina son propre sang, compta les globules rouges *4 fois par jour pendant 16 jours* (pas de suite, mais avec 5 jours intercalaires, pendant lesquels il ne fit aucun examen). En calculant les chiffres moyens pour chaque jour pris séparément, il constata des variations pour les divers jours, variations qui dépassaient de $5 \times$ » l'erreur probable». Lyon croit devoir en conclure qu'une partie des variations observées était réelle.

Malheureusement, Lyon ne dit pas quelle est l'étendue de l'erreur, car, on pourrait ainsi juger si on est en droit d'admettre des variations réelles.

Si l'on suppose l'erreur moyenne de Lyon égale à 3 % (c'est à peu près là, en règle générale, l'erreur moyenne dans les recherches sérieuses faites par la méthode de Thoma-Zeiss) cette erreur pour les recherches d'une journée serait: $\frac{3}{\sqrt{4}} = 1,5 \%$.

On voit donc que les variations du nombre moyen pour 15 jours (94 %) seraient dans la limite de $2 \times$ l'erreur moyenne et pour les 16 jours (100 %), elles seraient dans la limite de $3 \times$ l'erreur moyenne.

Il me semble donc hasardeux de considérer comme réelles les variations de Lyon.

Reinecke (120) fit la numération des globules rouges de son propre sang (pulpe du doigt) pendant 12 jours, *trois fois par jour* (le matin, à midi et le soir). Il constata des différences tellement considérables dans les divers jours que les variations doivent être considérées comme étant bien en dehors des limites d'erreur. Malheureusement, dans son travail qui, du reste, paraît soigneusement fait, Reinecke n'a rien dit des déterminations des erreurs, ce qui fait que ses résultats perdent incontestablement beaucoup de leur valeur.

Reinert (121), pendant 7 jours consécutifs, a fait des numérations de son propre sang *toutes les deux heures* pendant la journée et, pendant quelques jours, également la nuit. Si l'on additionne les chiffres moyens des globules rouges pour les diverses heures pendant tous les jours, on n'a que des variations minimes. Le chiffre le plus élevé fut trouvé le matin (moyenne 5, 54) et le chiffre le plus bas fut trouvé le soir (4, 99).

Il ne semble donc pas que les divers moments de la journée produisent des variations essentielles; mais la diminution des globules rouges au cours de la journée apparaît avec une régularité très nette.

Reinert dit que, *d'un jour à l'autre*, il a trouvé des variations quelque peu considérables à tel point qu'il estime vraisemblable l'existence de variations quotidiennes réelles.

Reinert qui emploie la loi des erreurs par exposants cite 3 % environ comme étant son «erreur probable».

Schwinge (129) a examiné 17 personnes. Il exécuta les déterminations de l'hémoglobine et les numérations des globules *matin et soir*. Chez 14, il constata une légère *diminution* du nombre des globules dans la soirée; chez trois, une légère *augmentation*.

La diminution régulière du nombre des globules du matin au soir indique qu'elle est réelle.

Ward (142), chez 4 hommes, examinés *8 fois par jour*, obtint comme résultats principaux: *diminution uniforme* du nombre des globules dans le courant de la journée jusqu'à 5 heures du soir.

Le nombre moyen était alors de 250.000 (environ 5 %) au dessous du chiffre moyen des individus, différence qui est très minime.

Si, ainsi que nous l'avons indiqué, on constate, chez la plupart des auteurs, l'absence d'indications sur les limites d'erreur dans les méthodes qu'ils ont employées, il est particulièrement intéressant de

considérer les résultats obtenus par un auteur qui, comme Bürker (24), a attaché une importance toute spéciale à ce point-là. Au cours des études portant sur l'exactitude de la méthode employée par lui, Bürker, dans deux séries d'expérience, fit des numérations des globules rouges sur son propre sang. Chacune des deux séries était formée de 7 jours consécutifs (dans les mêmes conditions). Le sang était prélevé à la pulpe des doigts de la main gauche. Dans la première série d'expériences, il trouva, comme nombre moyen, 5 millions 250,000. Le plus grand écart observé par rapport à ce chiffre fut de 130,000, soit environ 2,5 %. Dans la seconde série, le chiffre moyen fut 5,320,000. Le plus grand écart par rapport à ce chiffre fut 110,000; soit 2 % environ.

Comme l'erreur moyenne pour ces expériences est évaluée à 1,8 à 2 %, une variation certaine du nombre des globules n'est donc pas probable.

Bierring (11) est arrivé à un autre résultat. Il a examiné récemment 10 personnes (5 hommes et 5 femmes) au moyen de numération *quotidienne* des globules pendant 10 jours.

D'après ses résultats, le nombre des globules rouges n'est pas constant chez la même personne, mais varie de jour en jour.

Comme variation maximum absolue entre les divers jours, Bierring trouve, chez l'homme, 2 millions par mill. cube, chez la femme 2 millions 100,000. Malgré que Bierring ait déterminé l'erreur moyenne (erreur moyenne 3,2 %) il élimine un résultat de numération allant jusqu'à 7 millions 700,000 chez un homme dont le chiffre moyen était de 4,870,000 et il considère ce résultat comme «une erreur qui lui aurait échappé en remplissant la pipette ou en exécutant la numération».

Bierring corrige ses résultats en tenant compte des erreurs d'expérience et il déclare que toutes les variations qui ne dépassent pas 1 million peuvent être expliquées comme des fautes dans la numération. Evidemment, cela réduit considérablement les variations constatées, mais on trouve des écarts nombreux qui dépassent $4 \times$ l'erreur moyenne (calculé par moi à environ 15 % de tous les écarts).

Bierring semble penser que *tous* les écarts dans la limite: $3 \times$ l'erreur moyenne peuvent être dus à des fautes dans l'expérience, tandis qu'en réalité, seulement 32 % des fautes accidentelles dépassent l'erreur moyenne, et seulement 5 % environ dépassent: $2 \times$ l'erreur moyenne.

L'erreur moyenne de Bierring est calculée «de la manière ordinaire». A ce propos, il renvoie à K. M. Hansen (69). Cependant, ainsi que nous l'avons déjà mentionné, celle-ci a fait des erreurs de détermination dans les numérations d'une dilution sanguine donnée; c'est pourquoi, il faut s'attendre à d'autres erreurs commises lors de l'aspiration du sang et du liquide de dilution.

Par conséquent, les résultats de Bierring sont d'une appréciation difficile.

Les recherches de H. C. Gram (58) sur le volume des cellules dans le sang veineux chez l'homme en bonne santé indiquent une quantité *constante* de globules rouges.

Gram fit des déterminations de volume chez 5 personnes, *chaque semaine pendant un mois* et, de plus, il en avait fait aussi un an auparavant chez 5 sujets.

Dans 6 cas, dans lesquels les déterminations avaient été faites *plusieurs fois par jour*, on ne trouva pas d'écart supérieur à 1 %.

Menstruation. Grossesse et allaitement.

Menstruation.

Dans les pages qui suivent, nous allons mentionner un certain nombre de recherches d'auteurs antérieurs au point de vue du nombre des érythrocytes chez les femmes, dans diverses conditions appartenant à la sphère génitale.

Suivant Hayem, Dupérié et Reinert *la menstruation* produit une augmentation très légère du nombre des globules rouges.

Schwinge (129) qui, chez deux femmes, a fait la numération des globules avant, pendant et après les règles, ne trouva pas de différence notable entre ces diverses déterminations.

A. Pölzl (118) fit, en 1910, quotidiennement ou à quelques jours d'intervalle, la numération des globules rouges et les déterminations de l'hémoglobine, chez 17 femmes avant, pendant et après les règles. Par contraste avec des résultats antérieurs, elle trouva comme aussi *Ricca-Barberis* des variations considérables du nombre des globules.

La question de savoir jusqu'à quel point le quantum de la perte de sang pendant la menstruation pourrait avoir une importance a été l'objet de recherches approfondies de la part de E. Eichmann (40). Elle a constaté que la quantité de la perte de sang était en moyenne de 27.33 centim. cubes (!). Eichmann est, jusqu'à un certain point, d'accord avec Pölzl, quand elle constata une augmentation habituelle du nombre des globules peu de temps *avant*, mais aussi pendant les règles et allant en partie jusqu'à des valeurs supérieures à la normale.

Après la période menstruelle, il survenait une chute rapide avec retour aux valeurs normales.

Terhola (136), en s'appuyant sur les examens de 13 femmes, arrive au résultat suivant: le nombre des globules rouges et la teneur en hémoglobine pendant les règles demeurent le plus souvent sans modification, ou bien les variations sont situées dans les limites d'erreur des méthodes d'examen.

Grossesse et allaitement.

Parmi les auteurs les plus anciens qui aient fait la numération des globules pendant la grossesse, il faut citer Sorensen (134) (1876) et Ingerslev (89) (1879).

Tandis que Sorensen, chez les deux femmes qu'il examina (à peu près au 6ème mois de la grossesse), trouva que les nombres des

globules étaient au dessous de la moyenne des femmes non enceintes, Ingerslev ne crut pas devoir admettre une diminution dans le nombre.

Il existe, d'après Schroeder (128), en général, une augmentation de la quantité de l'hémoglobine et du nombre des globules pendant la grossesse, augmentation interrompue par une chute au moment de l'accouchement.

Hayem dit qu'il existe une diminution du nombre des globules pendant la grossesse; cette diminution est minime et seulement chez quelques femmes.

Dans les premiers mois, il n'y a pas de diminution (il y aurait plutôt une augmentation).

Wild (145) et Dietrich (35), d'accord avec Schroeder, ont constaté une augmentation modérée de l'hémoglobine et des globules rouges pendant les *derniers* mois de la grossesse.

Une diminution du nombre des globules a été constatée pendant la grossesse chez toute une série de femmes, examinées par Doi (36), diminution qui est le plus marquée chez les primipares.

Chez 12 femmes, examinées pendant les derniers jours de la grossesse, Given (51) trouva des nombres relativement bas pour les globules rouges.

Une des séries les plus considérables de recherches, et, à ce qu'il semble, une de celles qui mérite le plus la confiance, c'est celle qui a été exécutée par Terhola en 1914 (136). A l'inverse de la majorité des autres auteurs, il donne une description étendue de sa méthode (Pipettes de Thoma-Zeiss, dilution avec le liquide de Hayem 1 p. 200 et hématimètre de Bürker) et il expose aussi les défauts de la méthode. Suivant le désir exprimé par Kjer-Petersen (95), il prend ici pour base la «loi des erreurs par exposants».

Les globules rouges et blancs furent comptés et la quantité d'hémoglobine fut déterminée chez 13 femmes à partir de l'accouchement, pendant la période puerpérale et pendant un laps de temps qui alla de 80 à 604 jours après l'accouchement. C'est ainsi qu'il lui fut possible d'examiner l'influence de la lactation, de sa cessation et de la première menstruation sur le tableau hématologique. Voici brièvement quels furent les résultats pour les globules rouges et la quantité d'hémoglobine:

Pendant l'accouchement lui même, le nombre des globules et la quantité d'hémoglobine ne paraissent pas s'écarter notablement des chiffres trouvés longtemps après l'accouchement. Immédiatement après l'accouchement, on constata chez la moitié des femmes examinées, une diminution de ces valeurs. Chez l'autre moitié, on ne constata pas de modifications appréciables. Chez les femmes dont le nombre des globules et l'hémoglobine étaient diminués, on constata chez la plupart une tendance à l'augmentation du nombre des globules pendant la *période puerpérale* et dans une période suivante qui dure de 1 à 4 mois.

En ce qui concerne *l'influence de la lactation*, Terhola a fait les observations suivantes: chez les femmes qui cessent d'allaiter au bout de un mois $\frac{1}{2}$, les globules rouges augmentent à un degré

plus considérable que chez les femmes qui continuent à donner le sein.

Chez la majorité des femmes examinées au bout de 4 mois, on constata tôt ou tard, après la période d'ascension, des valeurs de nouveau plus basses pour l'hémoglobine et les globules rouges, valeurs ayant un caractère permanent.

La contradiction apparente qui existe entre les auteurs qui indiquent d'une manière générale une diminution des globules rouges et de l'hémoglobine pendant la grossesse et ceux qui ont constaté une augmentation peut s'expliquer, peut-être par le fait qu'ils ont pratiqué leurs examens à *des périodes différentes de la grossesse*.

Récemment, H. C. Gram (56—58), grâce à une grande série de recherches faites sur des femmes enceintes a élucidé cette question.

Il a examiné 55 femmes enceintes, normales, à divers moments de leur grossesse. Tous les âges, entre 17 et 44 ans, étaient représentés. Il ressort de ces recherches que, en réalité, il existe une légère anémie pendant la grossesse *l'anémie physiologique de la grossesse* (Gram). Le volume moyen des globules était déjà notablement diminué depuis les stades initiaux, par rapport aux valeurs trouvées chez les femmes non enceintes.

Cette anémie arrive à son point culminant au 5ème mois et, désormais, le volume des globules augmente légèrement vers la fin de la grossesse.

Travail musculaire.

L'influence du travail musculaire actif sur la teneur du sang en globules rouges a été l'objet de très nombreux examens.

Il faut ici considérer les conditions suivantes:

- 1) Modifications de la tension sanguine.
- 2) Actions vaso-motrices, produites par les variations de température et peut-être aussi par d'autres causes.
- 3) Concentration du sang quand la sécrétion de l'urine est augmentée, quand la perspiration cutanée et pulmonaire est accrue.
- 4) Enfin: arrivée de liquide vers les muscles qui travaillent en même temps que la quantité de liquide du sang diminue.

Cohnstein et Zuntz (31), au cours de leurs expériences sur les animaux souvent étiées, ont fait des expériences sur l'action exercée par l'activité musculaire sur le nombre des globules rouges. Les numérations des globules, chez des lapins chassés ne donnèrent que des modifications insignifiantes et, cela dans des sens différents. C'est pourquoi, Cohnstein et Zuntz concluent qu'une augmentation éventuelle est supprimée par les mécanismes compensateurs de l'organisme.

Winternitz (146) chez les sujets qui furent examinés par lui, constata, après les mouvements musculaires, des augmentations du nombre des globules rouges, bien qu'elles ne fussent que faiblement marquées.

Une série d'examens ayant pour but d'établir si le sang subissait des modifications dans les efforts physiques (marches en tenue de campagne) fut exécutée en 1895 par Tornow (138).

Après les marches, les nombres des globules rouges présentèrent de l'augmentation dans presque tous les cas, en moyenne 9.2 %.

Tornow admit que les facteurs suivants jouaient ici aussi un rôle: 1) Travail physique; 2) chaleur; 3) vent; 4) sécheresse de l'air; tous facteurs qui produisent une perte d'eau.

En se fondant sur des pesées, Tornow ne pense pas que la perte d'eau suffise seule pour l'explication, mais que, outre la concentration du sang ainsi produite, il faut, en second lieu, admettre certaines modifications *mécaniques* de la circulation.

Suivant J. Müller (112), le travail musculaire produit une importante augmentation du nombre des globules rouges dans le sang des capillaires. Déjà, après des mouvements de très courte durée, comme par exemple l'action de monter rapidement des escaliers on pourrait trouver des augmentations de 1 million par mill. cube. Pour certaines personnes, il suffirait de faire le tour d'un appartement pour qu'il se produise chez elles une augmentation considérable (!).

Willebrand (144), en 1903, après un travail musculaire de courte durée, mais intense (gymnastique pendant 10 minutes), constata une *augmentation* du nombre des globules rouges, de 12.3 % en moyenne. L'accroissement put être constaté immédiatement après le travail musculaire et persista encore pendant 1 heure $\frac{1}{2}$ après.

Willebrand admit comme cause une concentration du sang. Il examina alors, par le moyen des pesées, la perte de liquide et il trouva que celle-ci correspondait à une augmentation de 15,000 globules rouges seulement par mill. cube; ce qui était loin d'être suffisant pour donner une explication.

Par contre, avec Ranke et Loch, il admet qu'il se produit un *passage de liquide depuis le sang jusqu'aux muscles*, ce qui correspond à l'augmentation constatée.

Hawk (78) qui, peu de temps après, examina des jeunes étudiants sportifs de l'Université de Pensylvanie, fit des numérations des globules rouges avant et après des exercices sportifs violents de différente nature. Comme résultat, il constata également une augmentation du nombre des érythrocytes, en moyenne de 16.8 %.

Il fut alors constaté que les augmentations étaient à leur maximum après des efforts de *très courte durée* et quelles étaient beaucoup moins importantes après des exercices plus prolongés. En d'autres termes: l'augmentation était inversement proportionnelle à la durée du travail musculaire. Prenant ces conditions pour point de départ, Hawk rejette les théories concernant la néo-formation; et encore, il considère la concentration du sang (par perspiration et par le passage de liquide du sang vers le muscle, indiqué par Willebrand) comme insuffisante, quoiqu'ayant une certaine importance étiologique.

Avec Winternitz, il admet comme la cause la plus probable, une mobilisation d'un grand nombre de globules demeurés jusqu'alors

«inactifs», sans cependant, avoir constaté, pas plus que Winternitz, l'existence de ces dépôts de globules.

Toutes ces questions sont loin d'être élucidées. Cela ressort, entre autres choses, d'un travail récent de Boothby et Berry (16), qui ont trouvé une augmentation du nombre des globules de 18 % en moyenne et une augmentation de l'hémoglobine de 10 % en moyenne, chez un certain nombre de personnes examinées avant et après $1\frac{1}{2}$ heures de travail musculaire, au milieu d'une *forte sudation*. Dans les cas où les sujets examinés ne présentèrent pas de sudation, il n'y eut pas d'augmentation. Ces auteurs se rangent ainsi à l'opinion de Tornow et considèrent la concentration du sang, dépendant de la perte de sueur, comme la cause de l'augmentation.

Nombre des globules rouges dans le sang des divers territoires vasculaires.

Les premières recherches comparées sur le sang prélevé dans les divers territoires vasculaires, et ayant pour base la *numération des globules rouges*, sont dues à Malassez (106) qui, dans des expériences sur les animaux, examina le sang des grandes et petites artères, le sang des veines, celui des capillaires de la peau, celui des muscles, des glandes, du canal intestinal, du foie, du cerveau et du poumon. Ses recherches démontrèrent ce qui suit:

Dans diverses grosses artères, le sang avait la même richesse en globules rouges. Dans une petite artère, ces derniers étaient augmentés. Le sang *veineux* était très différent, suivant les organes desquels il provenait. Le nombre des globules était augmenté par rapport à celui des troncs artériels, dans la peau, les muscles, les glandes, la rate et le canal intestinal.

Ces recherches faites avec la méthode que Malassez venait de publier, furent fortement critiquées par Hayem (77). Dans de nombreuses recherches faites sur les chiens et les lapins, en comparant le sang provenant des artères et veines grandes et petites et aussi le sang des capillaires, Hayem ne constata pas de différence certaine dans le nombre des érythrocytes dans les divers systèmes vasculaires chez un seul et même sujet.

En opposition avec Malassez, Hayem affirme donc que le sang de tous les territoires vasculaires a le même nombre de globules et la même quantité d'hémoglobine.

Dans des numérations faites par la méthode de Hayem, Otto (114), contrairement à ce dernier, trouva, dans ses expériences sur les animaux, constamment un nombre inférieur de globules rouges (jusqu'à 10 %) et une quantité d'hémoglobine moindre dans le sang *artériel* que dans le sang *veineux* (artère et veine fémorales).

Ces résultats furent critiqués par Cohnstein et Zuntz en reproduisant les expériences d'Otto.

Schiff (126) examina chez des nouveau-nés les échantillons de sang provenant de divers territoires capillaires (par exemple doigt,

orteil) et il constata que dans ces régions le nombre des globules était le même.

Reinert (121), dans le but d'étudier la question de savoir jusqu'à quel point la pression hydrostatique pouvait déterminer des différences dans le nombre des globules rouges, fit la numération de ceux-ci dans le sang des capillaires de 8 régions différentes à des distances variables du cœur, au même moment de la journée (mais certainement à des jours différents).

Les expériences démontrèrent que très vraisemblablement on peut éliminer toute différence notable dans la composition du sang des diverses régions de l'organisme.

En 1901, Becker (7) examina les conditions numériques des globules rouges dans le sang des capillaires (pulpe du doigt) et dans le sang veineux (de la veine médiane du coude) chez une série de personnes en bonne santé ou souffrant d'affections très légères. Il ne constata pas de différence constante dans le nombre par mill. cube, ni en faveur du sang des capillaires, ni, non plus, en faveur du sang veineux.

J. Müller (112) trouva des différences considérables dans la teneur du sang capillaire en globules rouges, dans des conditions différentes (exercices musculaires, changement de position, variations de température).

Par numération des globules provenant de divers territoires capillaires, il trouva constamment un nombre plus considérable dans les autres régions que dans la pulpe du doigt et le lobule de l'oreille. Il cite comme exemple: doigt: 5,100,000; avant-bras: 6,000,000; bras: 6,300,000; peau de l'abdomen: 7,200,000.

O. Hess (81), la tension sanguine étant normale, ne trouva pas de différence dans la teneur en hémoglobine et en globules rouges du sang artériel et du sang veineux (chiens).

Parmi les recherches récentes sur la répartition des globules dans le système vasculaire, celles de Bing (13—14) méritent d'attirer l'attention. En effet, il décrit des variations beaucoup plus considérables, à ce qu'il semble, que celles de n'importe quel auteur antérieur. Dans 30 cas, il fit des comparaisons du nombre des globules rouges dans le sang des *capillaires* du lobule de l'oreille et de l'abdomen. Il trouva constamment un nombre plus bas dans le sang provenant de l'oreille que dans celui provenant de l'abdomen. La différence pouvait être de quelques centaines de mille, mais le plus souvent elle était de 1,000,000 par mill. cube. La différence pouvait même arriver jusqu'à 3,000,000 environ par mill. cube (!). En outre, il constata qu'on pouvait trouver une différence entre le sang de l'oreille, celui de l'abdomen et le sang veineux.

Ex.: Abdomen (homme) 6 millions. Veine 5 millions. Oreille 4,400,000; idem (femme) 5,500,000, id. 3,400,000, id. 5,000,000.

Il ne constata pas toujours de différence entre le sang de l'oreille et le sang veineux, mais, quand ces différences existaient, elles se produisaient dans des directions différentes. La plus grande différence était ici de 1,600,000 par mill. cube. Il trouva souvent

des différences entre le sang de la pulpe du doigt et celui de l'oreille.

Si les personnes examinées, chose qu'on est bien obligé d'admettre, n'avaient pas été soumises à des influences particulières, mais s'étaient trouvées dans les conditions habituelles, ces grandes différences seraient surprenantes, car il faudrait donc s'imaginer que la teneur en globules du sang capillaire de l'abdomen est environ *deux fois aussi grande* que celle du sang de l'oreille chez le même individu au même moment. Il s'agit, en effet de valeurs tellement grandes, même si l'erreur de numération entre en ligne de compte dans un sens favorable aux deux nombres (erreur moyenne 2.3 %).

Dans un travail publié en 1919 par le «Comité anglo-américain pour l'étude du Shock», dans lequel Cannon, Fraser et Hooper (28) avaient fait connaître leurs intéressantes recherches au sujet de la quantité d'hémoglobine, du volume des cellules et du nombre des globules rouges au cours du shock accompagné d'hémorragie, on trouve indiqué que pendant le shock (chute de la tension sanguine!) on observa une augmentation du nombre des globules et de la quantité d'hémoglobine dans les capillaires superficiels. Dans les cas modérés, on constata environ 1 million de globules rouges par mill. cube de plus dans le sang des capillaires (lobule de l'oreille, doigt, orteil) que dans le sang veineux. Dans les cas graves, cette différence pouvait s'élever à 2 et 3 millions. Pour établir que ces différences étaient dues aux *conditions anormales*, on fit des expériences de contrôle dans 14 cas. On constata ici qu'entre le sang des capillaires et le sang veineux il n'y avait pas de différences supérieures à 3 %.

Robertson et Boek (122), dans des déterminations de l'hémoglobine par la méthode de Palmer, constatèrent que des spécimens de sang prélevés à l'oreille les uns après les autres, chez le même sujet donnaient les mêmes résultats; il en était de même pour les déterminations de l'hémoglobine fait avec le sang capillaire et le sang veineux.

Naegeli avait, en 1913 (113), fait ressortir ce fait: on n'obtient de résultats concordants par des examens répétés du sang que si, auparavant, on a provoqué une hyperémie active de la région du prélèvement (pulpe du doigt) au moyen d'un bain de main chaud suivi d'une friction. En 1920, ce fait fut soumis à de nouveaux contrôles de la part de Bogendörfer et Nonnenbruch (15).

Entre autres choses, ils déterminèrent le nombre des globules rouges dans le sang des capillaires (provenant des doigts) et dans le sang veineux. Dans les conditions ordinaires, ces valeurs différaient considérablement; mais, si, auparavant, on donnait un bain de main à 45°, de 5 minutes de durée, suivi d'une friction, on constatait que les valeurs demeuraient les mêmes dans le sang des capillaires et dans le sang veineux.

Dans un groupe de 23 cas (*sans* bain de main etc.) les chiffres des globules étaient au maximum dans le sang veineux dans 18 cas; tandis que dans 5 cas, il n'y avait pas de différence nette. Mais,

en considérant de plus près les chiffres, il me paraît risqué de reconnaître comme réels les différences trouvées dans les expériences 3, 13, 17 et 19. Cela s'applique aussi peut-être aux expériences 10 et 15.

Dans une autre série de 8 expériences, les auteurs firent la comparaison entre le nombre des globules dans le sang des capillaires 1) avant et 2) après le bain de main et la friction, et entre 3) le sang veineux.

Ils constatèrent alors que, avant le bain de main, le nombre des globules du sang capillaire était, en moyenne, environ 8 % plus bas que celui du sang veineux, tandis qu'après le bain de main et la friction la différence, dans 6 cas, était au dessous de 1 % et ne dépassait pas 2 % du chiffre moyen.

Récemment (1921), Hess (82) a publié un certain nombre de recherches, dans lesquelles, entre autres choses, il a essayé l'action du bain de main chaud sur le nombre des globules dans le sang des capillaires. Cependant, en opposition avec Naegeli, Bogendörfer et Nonnenbruch, il trouva que le nombre des globules *pourrait* diminuer après ce bain.

En observant strictement les prescriptions de Naegeli (frictions), il se produisit, cependant, presque toujours une augmentation considérable qui, suivant Hess, est due tout autant au mouvement qu'à la chaleur.

Dans ses recherches, Hess constata que cette augmentation correspondait à la teneur du sang *artériel* au globules rouges (voir plus loin).

Pendant longtemps, la relation entre le sang *artériel* et le sang *veineux* au point de vue des globules rouges et de la quantité d'hémoglobine a éveillé un profond intérêt chez les divers auteurs.

Mais, tandis qu'autrefois le sang artériel n'était accessible que lors des expériences sur les animaux (Malassez, Hayem, Otto, Cohnstein et Zuntz) ou bien par voie opératoire, par dissection de l'artère radiale chez l'homme avec ligature consécutive (Geissböck etc.), il a été possible au cours des dernières années, d'après les indications de Hürter (88), de se procurer du *sang artériel par simple ponction*. (Pour la technique: voir plus loin, page 371.)

Chez 15 personnes d'âges différents, n'ayant aucune des affections qui puissent avoir une action sur la constitution du sang, Hess (82) exécuta, d'après la technique de Hürter, la ponction de l'artère radiale pour compter les globules rouges dans le sang ainsi prélevé et faire la comparaison avec des échantillons de sang prélevés en même temps dans le sang capillaire (dans un des doigts de la main correspondante) et aussi avec des échantillons de sang veineux (provenant de la veine médiane du coude). La ponction de la veine fut faite *sans stase*, car les expériences avaient montré que la stase produisait une augmentation du nombre des globules dans le sang veineux et, un peu plus tard aussi, dans le sang des capillaires.

Chez 13 sujets, le nombre des globules fut trouvé plus élevé dans le sang artériel que dans le sang des veines et des capillaires. (Dif-

férence maximum 800,000, différence minimum 100,000 par mill. cube). Dans deux cas les nombres étaient les mêmes dans les trois échantillons de sang.

Les chiffres moyens furent les suivants:

Artère radiale: 4,750,000; veine médiane: 4,330,000; pulpe du doigt: 4,320,000. Il existait presque toujours des différences entre le sang capillaire et le sang veineux (en règle générale: 100,000 à 200,000). Le maximum était tantôt dans le sang veineux, tantôt dans le sang des capillaires: il est donc probable qu'il était dans la limite de l'erreur.

Les résultats peuvent être résumés comme suit:

Le nombre des globules rouges par mill. cube dans le sang artériel, veineux et capillaire dans l'avant-bras chez un sujet peut être égal; mais le nombre maximum se trouve avec une certaine régularité dans le sang artériel.

Quelle est la cause de ce fait?

1) Est-ce une différence de rapidité dans la sédimentation? L'expérience a démontré que cette différence n'existait pas.

2) Ces différences ne sont-elles, peut-être, pas des variations réelles, car elles se trouvent dans la limite de l'erreur? Cela ne saurait être admis sans difficulté, car, d'une part, les différences paraissent trop considérables à l'auteur et, d'autre part, la majeure partie se produit tout à fait *régulièrement* en faveur du sang artériel.

3) Stase pendant le prélèvement du sang? Cette stase pourrait être produite par contraction réflexe des vaisseaux précapillaires (et éventuellement, capillaires) du fait de la piqure ou par une influence psychique et pourrait déterminer l'augmentation des globules dans les artères sises en avant, avec diminution éventuelle concomitante dans le sang capillaire et dans le sang veineux. Des telles contractions de l'artère ont été observées par Hess lui-même; il peut donc admettre la logique de cette explication.

Recherches personnelles.

L'influence des repas sur le nombre des globules rouges a été examinée par moi dans une série de cas, à divers moments après la terminaison du repas.

Ainsi que nous l'avons mentionné dans la revue générale de la littérature que nous avons donnée, il existe un certain nombre de recherches sur les variations du nombre des érythrocytes à *divers moments de la journée* et, de plus, certains auteurs ont fait des numérations pendant *une série de jours* chez un même individu.

Une question qui, cependant, autant que j'ai pu m'en rendre compte, est demeurée comme une région inexplorée, c'est celle de savoir comment le nombre de globules rouges d'un individu se comporte *pendant une période assez longue* (semaines, mois, semestre).

Il me paraît du plus haut intérêt, également pour la clinique, de connaître les conditions physiologiques à ce point de vue.

Pour répondre dans la mesure du possible à ces questions, j'ai fait (ce qui constitue une des tâches principales de ce travail) des recherches sur une série de personnes, au point de vue du nombre des globules rouges:

- 1) *Le matin, à midi et le soir.*
- 2) *Pendant une série de jours de suite*, au même moment et dans les mêmes conditions.
- 3) *Pendant une couple de mois avec une semaine d'intervalle.*
- 4) *A un mois d'intervalle régulièrement pendant 6 mois* et en outre à intervalles différents (semaines, mois) pendant une période analogue.

En ce qui concerne les *fonctions génitales de la femme*, j'ai exécuté pour ainsi dire toutes les recherches chez les femmes adultes en notant si la *menstruation* existait à ce moment, ou à quel jour avant l'examen les dernières règles avaient eu lieu.

La grossesse occupe dans mon travail une place très modeste. Je n'ai examiné qu'un petit nombre de femmes enceintes. Une de ces femmes est cependant intéressante, car elle a été examinée non seulement pendant les 4 premiers mois de la grossesse, mais aussi plusieurs fois avant.

Un certain nombre de femmes a été examiné pendant *l'allaitement*.

Dans quelques cas, j'ai étudié l'action du *travail musculaire* sur le nombre des globules rouges.

Enfin, la question de savoir *jusqu'à quel point le nombre des globules rouges peut varier dans le sang différen^t des divers territoires vasculaires de l'organisme* a été un problème qu'il m'a paru particulièrement important d'élucider dans ce travail.

Influence du repas sur le nombre des globules rouges.

D'après les indications de la littérature (reproduites page 326 et suivantes) si une modification du nombre des globules se produit comme conséquence de la prise de nourriture, il faudrait s'attendre à trouver cette modification $\frac{1}{2}$ heure à 1 heure $\frac{1}{2}$ après la fin du repas.

Dans 8 cas, j'ai fait des examens du sang avec la méthode ordinaire (2 à 3 échantillons de sang de diverses régions et déterminations de l'hémoglobine) immédiatement avant et à différents moments *après la cessation du repas* (habituellement le petit déjeuner).

Je constatai qu'il n'est pas possible de démontrer une action certaine et constante exercée sur le nombre des globules rouges.

Comme Sorensen (134) l'avait indiqué, on ne doit pas s'at-

XIV (a, b, c). L'influence du repas.

Sujets examinés	Date heure	Vena med. cubiti sin.		Lobul. auris sin.		Abdomen		Moyenne		Remarque
		Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	
a) No. 10 21 ans	$\frac{2}{3}$ 21 1 de l'a-m.	5.10	102	1.00	5.25	102	0.97	5.55	101	0.94
	$\frac{2}{3}$ 21 2 de l'a-m.	5.51	104	0.94	5.55	104	0.94	5.52	107	0.96
	$\frac{4}{3}$ 21 2 $\frac{3}{4}$ de l'a-m.	5.48	104	0.93	5.60	101	0.90	5.58	101	0.90
b) No. 6 19 ans	$\frac{4}{3}$ 21 2 $\frac{3}{4}$ de l'a-m.	5.65	107	0.94	5.65	102	0.90	5.60	105	0.94
	$\frac{4}{3}$ 21 5 de l'a-m.	5.65	107	0.94	5.65	102	0.90	5.60	105	0.94
c) No. 33 29 ans	$\frac{1}{5}$ 21 12 (Mid)	4.97	100	1.01	5.07	101	1.00	4.89	101	1.03
	$\frac{1}{5}$ 21 1,15 de l'a-m	5.44	101	0.98	5.04	104	1.03	5.03	104	1.03
								4.98	101	3 h. après le repas du matin.
								5.07	103	$\frac{1}{2}$ h. après le déjeuner (substantiel).

XV. (a, b, c).

Sujets examinés	Date heure	Vena med. cubiti sin.			Lobul. auris sin.			Abdomen			Moyenne		R e m a r q u e
		Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	
a. No. 42 ♀ 30 ans.	20 7 21 1 ¹ / ₄ de l'a-m.	4.85	93	0.96	4.79	96	1.00	4.70	94	1.00	4.78	94	3 ³ / ₄ h. après le repas du matin. Le déjeuner: 1 ¹ / ₂ h.
	20 7 21 2 ³ / ₄ de l'a-m.	4.84	93	0.96	4.84	94	0.97	4.88	94	0.97	4.85	94	3 ⁴ / ₄ h. après le déjeuner.
Sujets examinés	Date heure	Vena med. cubiti sin.			Digit. III manus sin.			Digit. II pedis sin.			Moyenne		R e m a r q u e
		Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	
b. No. 52 ♀ 21 ans.	20 7 21 1 ¹ / ₄ de l'a-m.	—	85	—	4.11	86	1.05	4.21	88	1.05	4.16	86	4 ¹ / ₂ h. apr. le repas du matin. Le déjeuner: 1 ¹ / ₂ h.
	20 7 21 2 ¹ / ₄ de l'a-m.	4.10	86	1.05	4.12	88	1.07	4.10	88	1.07	4.11	87	1 ¹ / ₂ h. après le déjeuner.
No. 53 ♀ 22 ans.	17 3 21 1 ¹ / ₄ de l'a-m.	4.64	90	0.97	4.60	90	0.98	4.72	91	0.96	4.65	90	4 h. apr. le repas du ma- tin. Le dîner: 12 ³ / ₄ h.
	17 3 21 2.20 de l'a-m.	4.69	93	0.99	4.57	91	1.00	4.64	90	0.98	4.62	91	1 ¹ / ₄ h. après le dîner.

XVI. Examens à divers moments de la journée et à div. relations aux repas.

Sujets examiné	Date heure	Erythr. mill.	Hgb. %	1	R e m a r q u e
No. 33 ♂ 29 ans.	¹⁵ / ₈ 21 8 ¹ / ₂ du matin	5.06	101	1.00	à jeûn. Le repas du matin à 9 ¹⁵ .
	¹⁵ / ₈ 21 12 (Midi)	4.86	99	1.02	2 ¹ / ₂ h. après la fin du repas. Le déjeuner: 12 ¹ / ₄ —12 ¹ / ₂ h.
	¹⁵ / ₈ 21 1, 15 de l'a-m.	5.10	98	0.96	³ / ₄ h. après la fin du déjeuner.
	¹⁵ / ₈ 21 3 de l'a-m.	5.01	101	1.00	2 ¹ / ₂ h. :
	¹⁵ / ₈ 21 6 de l'a-m.	5.08	96	0.91	5 ¹ / ₂ h. Le dîner: 6 ¹⁰ —6 ²⁵ h.
	¹⁵ / ₈ 21 7, 10 de l'a-m.	5.01	96	0.96	³ / ₄ h. après la fin du dîner.

tendre à des variations extraordinaires en prenant l'homme comme sujet d'expérience.

Chez mes sujets, dans 5 cas, il y eut de minimes *augmentations* (Schémas XIV. c, XIV a, XV a, XIV b et XVI). Ces variations arrivaient entre 1 ¹/₂ % et 6 % des chiffres moyens des deux examens. Les deux augmentations les plus fortes (5 % et 6 %) survinrent ³/₄ d'heure après la fin du repas.

Dans 3 cas, il y eut une *diminution* (Schémas XV b, XV c et XVI après le repas de midi) et dans tous ces cas la diminution fut de 1 % du chiffre moyen. Dans un seul cas (schéma XVI), dans lequel les examens furent faits 2 heures ¹/₂ et 5 heures ¹/₂ après la fin du petit déjeuner, je trouvai pour la première des périodes indiquées une diminution de 2 % et pour la dernière, aucune modification. L'absorption de boissons pendant le repas ne paraît pas jouer un rôle bien net.

On verra sur le schéma XIV b que, malgré que le sujet examiné n'eut rien bu ce jour-là et que son déjeuner eût été du »régime sec. (9 tartines de pain beurré), l'augmentation du nombre des globules ne fut que de 1 et ¹/₂ %.

La quantité d'hémoglobine présentait des conditions quelque peu variables: dans 5 cas, augmentation (jusqu'à 5 %), dans 2 cas, pas de modification et, dans un cas, diminution, mais pas toujours parallèlement au nombre des globules.

Donc, bien que la plupart de mes expériences semblent indiquer une augmentation du nombre des globules rouges après le repas, cette augmentation est tellement peu marquée (elle rentre dans les limites d'erreur) que je ne puis tirer de mes résultats des conclusions certaines.

Nombre des globules à différents moments de la journée et à différents jours.

Ainsi qu'il a été dit plus haut, j'avais pensé qu'il devait être très intéressant de rechercher dans quelle mesure le nombre des érythrocytes chez un individu présentait des variations, typiques ou irrégulières, dans le courant du temps.

La question a été souvent l'objet de recherches, quoique je n'ai pas trouvé de recherches antérieures prolongées pendant un temps assez long.

Je vais d'abord mentionner mes recherches :

a) A divers moments de la journée.

Dans 3 cas avec examens le matin, à midi et le soir (Schémas XVII a et b, XVIII a), on observe régulièrement une *diminution* minime du nombre des globules rouges *dans le courant de la journée*; dans un cas (schéma XVIII b) où les examens ont été faits le matin et à midi, on constate également une diminution. Dans un seul cas (Schéma XVI), les nombres sont, pour ainsi dire, sans aucune modification dans le courant de la journée.

Cependant, les modifications sont très minimes. Dans aucun cas, elles ne dépassent les limites d'erreur de la méthode (Schéma XVII a : environ 4 %; XVIII a environ 3%; XVIII b 2 % et XVII b 1 %). Mais, d'autre part, elles surviennent avec une régularité telle qu'on ne peut s'empêcher de penser qu'il s'agit d'autre chose que de cas fortuits. (Voir les observations de Reinert, Schwinge et Ward, mentionnées, qui, tous ont constaté une *diminution régulière dans le courant de la journée*.)

Cependant la quantité d'hémoglobine ne présente pas de variations, nettes.

XVII (a, b). Examens à divers moments de la journée. (Voir courbes I et II après le texte).

Sujets examinés	Date heure	Vena med cubiti sin.			Lobul. auris sin.			Abdomen			Moyenne		R e m a r q u e
		Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	
a. No. 4 19 ans.	25/2 21 7 ¹ / ₂ du matin	5.82	105	0.90	5.55	—	—	5.85	104	0.90	5.75	105	à jeûn.
	25/2 21 12 ¹ / ₂ de l'a.m.	5.64	104	0.93	5.52	104	0.96	5.51	104	0.91	5.64	104	4 ¹ / ₂ h. après le repas du matin.
	25/2 21 5 de l'a.m.	5.49	105	0.96	5.59	101	—	5.58	107	0.96	5.49	105	3 ¹ / ₂ h. après le déjeuner.
b. No. 11 23 ans.	21/2 21 7 ¹ / ₂ du matin	5.59	103 ¹ / ₂	—	5.86	—	—	5.50	—	—	5.58	—	à jeûn.
	21/2 21 1 de l'a.m.	5.60	104 ¹ / ₂	—	5.57	—	—	5.64	—	—	5.54	—	5 h. après le repas du matin.
	21/2 21 5 de l'a.m.	5.50	103 ¹ / ₂	—	5.40	103 ¹ / ₂	—	5.70	107 ¹ / ₂	—	5.55	—	3 ¹ / ₂ h. après le déjeuner.

¹ Colorim. »A. K.», non corrig. exact

XVIII (a, b). Examens à divers moments de la journée. (Voir courbe III après le texte).

Sujets examinés	Date heure	Vena med. cubiti sin.			Digit. III manus sin.			Digit. II pedis sin.			Moyenne			R e m a r q u e
		Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	I	
a. No. 52 ♀ 21 ans.	7 7 21 8 du matin	4.52	84	0.97	—	—	—	4.54	84	0.96	4.55	—	—	84 à jeun.
	7 7 21 12 (Midi)	4.54	83	0.96	—	—	—	4.56	86	1.00	4.54	—	—	85 3½ h. après le dernier repas.
	7 7 21 5½ de l'a-m.	4.23	84	0.99	—	—	—	4.47	84	1.01	4.24	—	—	84 4½ h. après le déjeuner.
b. No. 53 ♀ 22 ans.	17 3 21 7½ du matin.	4.75	88	0.93	4.84	91	0.95	4.68	91	0.95	4.75	—	—	90 à jeun.
	17 3 21 12½ de l'a-m.	4.64	90	0.97	4.60	90	0.98	4.72	91	0.96	4.65	—	—	90 4 h. après le dernier repas.

b) D'un jour à l'autre.

J'ai fait des examens quotidiens chez 4 personnes pendant une série de jours (5 à 7).

Chez le No. 33, un jeune homme de 29 ans; les échantillons de sang furent prélevés chaque fois dans la veine médiane du coude gauche, au médus de la main gauche et au deuxième orteil du pied gauche (Schéma XIX). Chez le No. 8, un jeune homme de 20 ans (Schéma XX) et chez le No. 42, une femme de 30 ans (schéma XXI) le sang fut prélevé dans la veine médiane du coude gauche et au lobule de l'oreille gauche. Chez le No. 53, jeune femme de 22 ans (Schéma XXII), le sang fut prélevé dans la veine médiane du coude gauche et au médus de la main gauche.

Les 3 sujets mentionnés en premier lieu furent examinés le matin, chaque jour, à peu près à la même heure, tous immédiatement après le lever et à jeûn. La dernière fut examinée à midi, pour avoir une indication sur le rôle que peut jouer une heure différente de la journée.

Or, on voit que, chez tous les 4, on ne constata que des variations très faibles dans les nombres des érythrocytes, variations qui, une seule fois, arrivèrent à: $4 \times$ l'erreur moyenne, mais pour les autres fois, entrent dans les limites d'erreur de la méthode.

Chez le No. 33, la variation la plus considérable était au dessus du nombre moyen pour tous les jours: 100,000 (environ 2 % du chiffre moyen); et au-dessous du chiffre moyen, elle était de 230,000 (soit 4, 5 %).

Chez le No. 8 variation maximum au dessus: 110,000 (environ 2 %), variation au dessous 80,000 (soit environ 1 et $\frac{1}{2}$ %).

Chez le No. 42 variation maximum au dessus: 90,000 (soit 2 % environ), variation au dessous: 90,000 (environ 2 %).

Nous n'avons pas pu entreprendre, en raison du nombre insuffisant de nos sujets, une démonstration exacte pour savoir jusqu'à quel point ces variations concordent avec celles, qu'on pourrait s'attendre à trouver, d'après la loi des erreurs, si le chiffre des érythrocytes est constant.

D'après ce que nous avons obtenu, 23 variations (94 %) s'écartent du nombre moyen respectif pour arriver à $3 \times$ l'erreur moyenne et seulement une (4 %) dépasse $3 \times$ l'erreur moyenne (mais, en deçà de: $4 \times$ l'erreur moyenne).

XIX. Examens quotidiens. (No. 33. ♂, 29 Ans. Voir courbe IV après le texte).

Date heure	Vena med. cubiti sin.			Digit. III manus sin.			Digit. II pedis sin.			Moyenne		R e m a r q u e
	Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	
11 ¹ / ₆ 21 8 du matin	5.12	98	0.96	5.16	98	0.95	5.11	98	0.96	5.15	98	à jeûn.
12 ¹ / ₆ 21 8 du matin	5.19	101	0.98	5.25	99	0.94	5.12	101	0.99	5.19	101	à jeûn.
13 ¹ / ₆ 21 8 du matin	5.14	99	0.96	5.15	99	0.96	5.20	99	0.95	5.16	99	à jeûn.
14 ¹ / ₆ 21 8 du matin	5.25	101	0.96	5.16	101	0.98	5.25	102	0.97	5.27	101	à jeûn.
15 ¹ / ₆ 21 8 du matin	5.24	101	0.96	5.19	102	0.98	5.12	102	1.00	5.18	102	à jeûn.
16 ¹ / ₆ 21 8 du matin	5.06	99	0.98	5.20	101	0.98	5.28	102	0.96	5.18	101	à jeûn.
17 ¹ / ₆ 21 8 ¹ / ₂ du matin	5.06	98	0.97	5.21	98	0.94	4.54	99	1.09	4.94	98	à jeûn.
Moyenne:	5.15	100	—	5.19	99	—	5.12	100	—	5.17	100	

XX. Examens quotidiens. (No. 8. ♂. 20 Ans. Voir courbe V après le texte).

Date heure	Vena med. cubiti sin.			Lobul. auris sin.			Moyenne		Remarque
	Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	
²² / ₉ 21 8 du matin	5.27	104	0.99	5.35	102	0.95	5.50	103	à jeûn. Vient de se lever.
²³ / ₉ 21 8, 15 du matin	5.45	104	0.96	5.35	105	0.98	5.58	105	à jeûn. Vient de se lever.
²⁴ / ₉ 21 —	—	—	—	—	—	—	—	—	
²⁵ / ₉ 21 8 ¹ / ₄ du matin	5.24	104	0.99	5.45	102	0.99	5.49	103	à jeûn. Tou- jours couché.
²⁶ / ₉ 21 8 ¹ / ₄ du matin	5.54	104	0.94	5.26	106	1.01	5.50	105	à jeûn. Vient de se lever.
²⁷ / ₉ 21 6 du matin	5.28	103	0.94	5.40	101	0.99	5.49	102	à jeûn. Vient de se lever.
²⁸ / ₉ 21 8 du matin	5.17	105	1.02	5.50	107	1.01	5.24	106	à jeûn. Vient de se lever.
Moyenne:	5.29	104	—	5.24	104	—	5.27	104	

XXI. Examens quotidiens. (No. 42. ♀. 30 ans. Voir courbe VI après le texte).

Date heure	Vena med. cubiti sin.			Lobul. auris sin.			Moyenne		Remarque
	Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	
¹⁷ / ₈ 21 8 ¹ / ₄ du matin	4.74	91	0.96	4.76	91	0.96	4.75	91	à jeûn. 1 jour. après la menstr.
¹⁸ / ₈ 21 8 ¹ / ₄ du matin	4.59	91	0.99	4.70	94	1.00	4.65	93	à jeûn.
¹⁹ / ₈ 21 8 ¹ / ₄ du matin	—	91	—	4.76	92	0.97	4.76	92	à jeûn.
²⁰ / ₈ 21 8 ¹ / ₄ du matin	4.72	90	0.96	4.74	91	0.97	4.72	91	à jeûn.
²¹ / ₈ 21 8 ¹ / ₄ du matin	4.72	91	0.97	4.70	93	0.99	4.71	92	à jeûn.
²² / ₈ 21 8 ¹ / ₂ du matin	4.85	93	0.97	4.82	93	0.97	4.85	93	à jeûn.
Moyenne:	4.72	91	—	4.74	92	—	4.74	92	

XXII. Examens quotidiens. No. 33. 22 ans. Voir courbe VII après le texte.

Date heure	Vena med. cubiti sin. Digit. III manus sin			Moyenne			Remarque
	Erythr. mill.	Hgb. %	l	Erythr. mill.	Hgb. %	l	
16 s 21 12 (Midi)	4.64	94	0.99	4.86	98	0.99	4.75 96 1 heure après le repas.
17 s 21 12 (Midi)	4.44	94	1.04	4.83	94	0.97	4.63 94 3 h. après le repas du matin.
18 s 21 12 ¹ 4 de l'a-m.	4.63	99	1.06	4.80	96	1.01	4.72 98 2 h. après le repas du matin.
19 s 21 12 (Midi)	4.73	96	1.01	4.59	91	0.99	4.66 94 3 h. après le repas du matin.
20 s 21 12 ¹ 4 de l'a-m.	4.77	93	0.98	4.73	91	0.96	4.76 92 3 h. après le repas du matin.
Moyenne:	4.64	95	—	4.77	94	—	4.71 95

Les résultats obtenus par moi indiquent donc que *le nombre de globules rouges par mill. cube chez un individu, pendant une série assez courte de jours, au même moment de la journée et dans les mêmes conditions, se maintient constant d'une manière extraordinaire*: fait qui, dans ses parties essentielles, concorde avec les recherches antérieures dont j'ai fait mention plus haut.

De même, dans toutes les 4 séries d'examens, les variations de la quantité d'hémoglobine se trouvent dans les limites de l'erreur.

c) Examens hebdomadaires.

Quelques sujets ont été examinés *pendant plusieurs semaines de suite* par exemple, le No. 31, homme de 25 ans, chez qui nous avons fait des numérations et des déterminations de l'hémoglobine (dans trois régions chaque fois), pendant 7 fois (schéma XXIII); le No. 33, homme de 29 ans chez qui nous avons fait 10 examens (schéma XXIV), et de plus, le No. 42, femme de 30 ans examinée six semaines de suite et, en outre pendant une couple de mois avant et après cette période (schéma XXV) et le No 52, femme de 21 ans, qui a été examinée 4 semaines de suite (schéma XXVI).

XXIII. Examens hebdomadaires. (No. 31. ♂, 25 ans. Voir courbe VIII après le texte).

Date heure	Vena med. cubiti sin.			Digit. III manus sin.			Digit. II pedis sin.			Moyenne			R e m a r q u e
	Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	I	
23 4 21 7 1/2 du matin	5.44	105	0.97	5.44	105	0.96	5.54	105	0.95	5.45	105		à jeûn.
25 21 7 1/2 du matin	5.53	104	0.97	5.29	102	0.96	5.20	102	0.98	5.28	103		à jeûn.
25 21 8 du matin	5.40	107	0.99	5.59	108	1.00	5.40	105	0.97	5.40	107		à jeûn.
27 3 21 7 3/4 du matin	5.44	103	0.95	5.63	102	0.90	5.56	103	0.96	5.47	103		à jeûn.
29 5 21 7 3/4 du matin	5.43	105	0.96	5.46	106	0.97	5.47	—	—	5.43	106		à jeûn.
29 5 21 7 3/4 du matin	5.57	104	0.94	5.53	105	0.95	5.55	104	0.97	5.48	104		à jeûn.
31 6 21 7 3/4 du matin	5.46	104	0.94	5.57	104	0.94	5.59	105	0.94	5.54	104		à jeûn.
Moyenne:	5.43	105	—	5.48	105	—	5.44	104	—	5.44	105		à chaque examen il vient de se lever.

XXIV. Examens hebdomadaires. (No. 33. ♂, 29 ans. Voir le courbe IX après le texte).

Date heure	Vena med. cubiti sin.				Digit. III manus sin.				Digit. II pedis sin.				Moyenne		R e m a r q u e
	Erythr.		Hgb.		Erythr.		Hgb.		Erythr.		Hgb.		Erythr.	Hgb.	
	mill.	%	I	%	mill.	%	I	%	mill.	%	I	%	mill.	%	
12 1/2 du matin	5.54	102	0.96	99	0.98	99	5.57	102	0.95	99	5.24	101	à jeûn.		
13 4 21	5.48	99	0.95	99	0.92	99	5.59	101	0.93	99	5.54	100	à jeûn.		
14 1/2 du matin	5.67	99	0.98	99	0.96	99	—	98	—	98	5.44	99	à jeûn.		
15 1/2 du matin	5.25	101	0.96	101	0.95	101	5.48	101	0.97	101	5.25	101	à jeûn.		
16 1/2 du matin	5.65	99	0.98	98	0.95	98	5.22	101	0.97	99	5.45	99	à jeûn.		
17 1/2 du matin	5.46	101	1.00	101	1.00	101	5.42	101	1.02	102	5.49	102	à jeûn.		
8 du matin	5.44	99	0.96	99	1.00	102	5.22	101	0.97	99	5.46	101	à jeûn.		
8 1/4 du matin	5.26	102	0.98	101	0.99	101	5.24	101	0.94	99	5.48	101	à jeûn.		
9 1/4 du matin	5.42	98	0.96	98	0.95	98	5.44	98	0.96	98	5.45	98	à jeûn.		
10 1/4 du matin	5.66	98	0.97	98	0.94	98	5.54	99	1.09	98	5.94	98	à jeûn.		
Moyenne	5.45	100	—	100	—	100	5.46	101	—	100	5.46	100	à chaque examen il vient de s'élever.		

XXV. Examens pendant 7 mois à intervalles divers. (No. 42. ♀, 30 ans. Voir courbe X après le texte.

Date heure	Vena med. cubiti sin.			Lobul. aoris sin.			Abdomen			Moyenne			R e m a r q u e
	Erythr. mill.	Hgb. %	1	Erythr. mill.	Hgb. %	1	Erythr. mill.	Hgb. %	1	Erythr. mill.	Hgb. %	1	
19 ^e 1 21 7 de l'a-m.	1.96	—	—	1.80	100	—	5.09	—	—	4.95	—	—	1 h. après le repas. 1 jour après la menstr.
20 ^e 1 21 7 ¹ / ₂ du matin	5.60	91	0.94	5.05	93	0.92	4.88	94	0.96	4.98	94	—	à jeûn. 14 jours après la menstr.
28 ^e 1 21 7 ¹ / ₂ du matin	4.69	91	0.97	4.89	92	0.90	4.78	93	0.97	4.79	92	—	à jeûn. Pendant la menstr. (3 ^e jour).
5 ^e 5 21 8 du matin	4.82	90	0.94	4.66	90	0.97	4.91	91	0.93	4.80	90	—	à jeûn. 7 jours après la menstr.
12 ^e 5 21 7 ¹ / ₂ du matin	4.79	90	0.94	4.94	88	0.90	4.84	91	0.94	4.85	90	—	à jeûn. 14 jours après la menstr.
20 ^e 5 21 7 ¹ / ₂ du matin	4.60	90	0.98	4.85	90	0.93	4.74	90	0.91	4.72	90	—	à jeûn. 1 jour avant la menstr.
28 ^e 5 21 7 ³ / ₄ du matin	4.95	91	0.95	4.58	89	0.97	4.89	93	0.98	4.84	92	—	à jeûn. 4 jours après la menstr.
4 ^e 6 21 7 ¹ / ₂ du matin	4.51	88	0.98	4.57	91	1.00	5.00	90	0.90	4.69	90	—	à jeûn. 11 jours après la menstr.
20 ^e 7 21 1 ¹ / ₂ de l'a m.	4.85	93	0.96	4.79	96	1.00	4.70	94	1.00	4.78	94	—	3 ¹ / ₂ heures apr. le repas. 2 jours après la menstr.
17 ^e 8 21 8 ¹ / ₂ du matin	4.74	91	0.96	4.76	91	0.96	—	—	—	4.75	91	—	à jeûn. 1 jour après la menstr.
Moyenne	4.79	91	—	4.78	91	—	4.87	92	—	4.81	91	—	

XXVI. Examens pendant 6 mois à intervalles divers. (No. 52. ♀, 21 ans. Voir courbe XI après le texte).

Date heure	Vena med. cubiti sin.			Digit. III manus sin.			Digit. II pedis sin.			Moyenne			R e m a r q u e
	Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	I	
²⁹ / ₁ 21	4.45	—	—	4.41	95	—	4.60	—	—	4.48	—	—	à jeun.
8 ¹ / ₄ du matin					L. P.								10 jours après la menstr.
⁴ / ₅ 21	4.59	88	1.00	4.46	88	0.99	4.45	90	1.01	4.45	88	—	à jeun.
8 du matin													11 jours après la menstr.
⁹ / ₆ 21	4.48	86	1.02	4.06	84	1.03	4.24	84	0.99	4.46	85	—	à jeun.
8 du matin													7 jours après la menstr.
¹⁶ / ₆ 21	4.46	88	0.99	4.58	84	0.95	4.22	84	1.00	4.55	85	—	à jeun.
8 ¹ / ₂ du matin													14 jours après la menstr.
²⁹ / ₆ 21	4.42	90	1.10	4.09	91	1.11	4.48	90	1.07	4.45	90	—	à jeun.
8 ¹ / ₂ du matin													Pendant la menstr. (2 ^e jour).
²⁹ / ₆ 21	4.45	83	1.00	4.56	83	0.96	4.20	84	1.00	4.25	83	—	à jeun.
8 ¹ / ₂ du matin													3 jours après la menstr.
⁷ / ₇ 21	4.52	84	0.97	—	—	—	4.54	84	0.96	4.55	84	—	à jeun.
8 du matin													10 jours après la menstr.
²⁹ / ₇ 21	—	85	—	4.44	86	1.05	4.24	88	1.05	4.46	86	—	4 ¹ / ₂ heures après le repas.
1 ¹ / ₄ de l'a-m.													
Moyenne	4.29	85	—	4.27	86	—	4.30	86	—	4.28	86	—	

Citons quelques détails:

No 31 (Schéma XXIII) présente: écart maximum au dessus du chiffre moyen pour tous les examens: 100,000 (soit 2 % environ du chiffre moyen), variation au-dessous: 160,000 (environ 3 %).

No 33 (Schéma XXIV), variation maximum au dessus: 150,000 (environ 3 %); variation au-dessous: 220,000 (environ 4 %).

No 42 (schéma XXV), variation maximum au dessus: 170,000 (environ 4 %), variation au-dessous: 120,000 (environ 2, $\frac{1}{2}$ %).

No 53 (schéma XXVI) variation maximum au dessus: 200,000 (environ 5 %) variation au-dessous: 150,000 (environ 3 $\frac{1}{2}$ %).

La variation totale demeure donc autour de 5 à 9 % des chiffres moyens.

d) Examens à intervalles éloignés.

Un certain nombre de sujets a été examiné à *intervalle de 15 jours à un mois*, et en partie pendant une période assez longue; c'est ainsi que le No 26, homme de 19 ans a subi des numérations à 15 jours d'intervalle, 6 fois en tout (schéma XXVII), le No 7: 2 fois à un mois d'intervalle (schéma XXVIII a); le No 4 (schéma XXIX) et le No 3 (schéma XXX), tous deux des jeunes gens de 19 ans, on été examiné *tous les mois pendant 6 mois*.

Parmi les femmes, les suivantes ont été examinées pendant un temps assez long No 39 (26 ans) deux fois avec 3 mois d'intervalle. Le No 55 (38 ans) indiqué dans le schéma XXX b, c, a été examiné de la même manière; le No 41 (30 ans) a été examiné 4 fois dans le courant cours de 5 mois (schéma XXXI a).

Enfin, quelques sujets ont été examinés *pendant 6 mois* avec à des intervalles plus ou moins réguliers, ainsi le No 42 (30 ans) a été examiné 10 fois (schéma XXV), le No 52 (21 ans) 8 fois (schéma XXVI) et le No 53 (22 ans) 5 fois (schéma XXVIII b).

Un compte-rendu des variations des nombres moyens pour les diverses séries d'examens montre les données suivantes:

Chez le No 26 (schéma XXVII), la variation maximum au dessus fut de 210,000 (environ 4, 5 %) et au dessous: 150,000

XXVII. Examens à intervalle de 15 jours. (No. 26. 27, 29 ans. Voir courbe XII après le texte.)

Date heure	Vena med. cubiti sin.			Digit. III manus sin.			Digit. II pedis sin.			Moyenne			R e m a r q u e		
	Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	I			
¹⁸ / ₃ 21 7 ¹ / ₂ du matin	4.87	93	0.96	4.58	93	1.01	4.83	90	0.93	4.76			92	à jeûn.	
¹⁴ / ₄ 21 7 ¹ / ₂ du matin	4.84	93	0.97	4.64	91	0.98	4.80	93	0.97	4.73			92	à jeûn.	
¹⁵ / ₄ 21 7 ¹ / ₂ du matin	4.77	91	0.95	4.83	91	0.94	4.73	91	0.95	4.79			94	à jeûn.	
²⁰ / ₄ 21 7 ¹ / ₂ du matin	4.53	93	1.02	4.58	93	1.01	4.72	94	1.00	4.62			93	à jeûn.	
¹⁸ / ₅ 21 7 ¹ / ₂ du matin	5.00	96	0.96	4.94	100	1.01	5.00	97	0.97	4.98			98	à jeûn. A pris ses vacances 5 jours).	
²⁶ / ₆ 21 7 ¹ / ₂ du matin	4.77	94	0.99	4.65	91	0.97	4.74	98	1.04	4.74			94	à jeûn.	
Moyenne	4.80	93	—	4.73	93	—	4.81	94	—	4.77			93		

XXVIII (a, b). Examens pendant 17 mois.

a. No. 7 ♂ 20 ans	Vena med. cubiti sin.		Lobul. auris sin.		Abdomen		Moyenne		R e m a r q u e
	Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	
12 ¹ / ₂ 21 1 de l'a-m.	5.08	—	—	5.24	—	—	5.12	—	4 ¹ / ₂ heure après le repas.
22 ² / ₃ 21 12 ³ / ₄ de l'a-m.	4.94	91	0.92	5.03	88	0.87	5.00	90	4 heures après le repas.
Moyenne	5.01	—	—	5.12	—	—	5.06	—	—

b. No. 53 ♀ 22 ans	Vena med. cubiti sin.		Digit. III manus sin.		Digit. II pedis sin.		Moyenne		R e m a r q u e
	Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	
29 ¹ / ₂ 21 8 du matin	4.76	—	—	4.84	—	—	4.94	—	à jeûn. 10 jours après la menstr.
17 ² / ₃ 21 7 ¹ / ₂ du matin	4.73	88	0.93	4.84	91	0.95	4.73	90	à jeûn. 10 jours après la menstr.
6 ¹ / ₅ 21 8 du matin	4.72	91	0.96	4.94	94	0.98	4.82	93	à jeûn. 8 jours après la menstr.
8 ¹ / ₆ 21 8 du matin	4.69	96	1.02	4.64	94	1.02	4.67	97	à jeûn. 19 jours après la menstr.
16 ¹ / ₈ 21 12 (Midi)	4.64	94	0.99	4.86	98	0.99	4.73	96	—
Moyenne	4.71	92	—	4.80	94	—	4.86	95	—

XXXIX. Examens tous les mois pendant 6 mois. (N^o. 4. 3, 19 ans. Voir courbe XIII après le texte).

Date heure	Vena med. cubiti sin.		Labul. auris sin.		Abdomen		Moyenne		R e m a r q u e			
	Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %				
²⁵ / ₂ 21												
⁷ / ₂ du matin	5.62	105	0.90	5.55	—	—	5.83	104	0.90	5.55	105	à jeun.
⁹ / ₂ 21												
⁷ / ₂ du matin	5.44	105	0.97	5.54	104	0.94	—	108	—	5.46	106	à jeun.
³⁰ / ₄ 21												
⁷ / ₂ du matin	5.46	105	0.96	5.45	104	0.95	5.74	108	0.95	5.55	106	à jeun.
⁹ / ₂ 21												
⁷ / ₂ du matin	5.47	107	0.97	5.56	107	0.96	5.64	113	1.02	5.56	109	à jeun.
³⁰ / ₄ 21												
⁷ / ₂ du matin	5.00	101	1.01	5.52	106	0.92	5.42	107	0.99	5.54	104	a fait quelque debauché pendant les derniers jours et il s'est couché tard pendant cette pé- riode — à jeun.
² / ₈ 21												
⁷ / ₃ du matin	5.69	113	0.99	5.84	113	0.97	5.74	113	0.98	5.75	113	Il a pris ses vacances et est très hale et coloré.
³⁰ / ₈ 21												
⁷ / ₂ du matin	5.74	111	0.96	5.54	110	0.99	5.78	107	0.92	5.69	109	à jeun.
Moyenne	5.51	107	—	5.56	107	—	5.68	109	—	5.58	107	

(environ 3, $\frac{1}{2}$ %). On voit ici que le nombre le plus élevé de globules qui ait été observé a été trouvé après que la personne examinée (étudiant en médecine) avait pris ses vacances de Pentecôte et, on trouve également une augmentation de sa teneur en hémoglobine, quoique moins élevée.

Chez le No 7 (schéma XXVIII), le nombre des érythrocytes ne varie que de 1 à $1\frac{1}{2}$ %.

Chez la No 4 (schéma XXIX), chez qui, comme chez les autres sujets, le nombre des globules demeure très constant, on constate à une seule observation (le 30 juin) une variation au dessous du nombre moyen allant à 270,000 (environ 5 %): en même temps la quantité d'hémoglobine présente sa valeur la plus basse.

Or, on remarque maintenant que le sujet d'examen (étudiant en médecine) déclare «avoir fait quelque débanché pendant les 15 derniers jours et s'être couché tard pendant cette période».

Lors de l'examen suivant (2 Août), il revenait juste de 15 jours de vacances et il était hâlé et coloré. Il présenta alors le nombre le plus élevé de globules et la valeur la plus considérable d'hémoglobine qui aient été observés.

Il faut cependant noter que ce jour là fut un des jours les plus chauds de l'été.

Le No 3 (schéma XXX) présente comme variation maximum au dessus du chiffre moyen: 230,000 (environ 4 %) et, au dessous, une valeur semblable.

Il faut remarquer chez lui que ni, une randonnée à bicyclette pendant les vacances de Pâques (150 kilomètres) dans laquelle il perdit 3 kilos et demi, d'après ce qu'il disait, ni des vacances prises pendant l'été, n'eurent une influence notable sur le nombre des globules ni sur la quantité d'hémoglobine.

Chez les sujets No 41, 39 et 55 (schéma XXXI a, b, c), on ne trouve comme écarts d'avec la normale que respectivement 1, 2 et 3 %.

Le No 52, mentionné plus haut à la rubrique «Examens hebdomadaires» présente, respectivement 3 et 1 mois avant cette période et 3 semaines après, une seule fois une variation maximum au dessus du chiffre moyen, de 5 %.

Cependant, on constatera que le nombre des globules présente pendant les 6 mois en question une diminution très constante quoique faible; l'état du sujet ne fut en rien influencé.

XXX. Examens tous les mois pendant 6 mois. (No. 3. 57 19 ans. Voir courbe XIV après le texte).

Date heure	Vena med. cubiti sin.			Lobul. auris sin.			Abdomen			Moyenne		Remarque
	Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	
14 ² 21 1 de l'a-m.	5.44	—	—	5.47	—	—	5.59	—	—	5.42	—	— 5 heures après le repas.
14 ³ 21 7 ¹ / ₂ du matin	5.67	101	0.89	5.69	101	0.89	5.80	101	0.87	5.72	101	à jeûn.
18 ⁴ 21 7 ¹ / ₂ du matin	5.56	101	0.91	5.65	101	0.89	5.54	102	0.92	5.58	101	à jeûn.
19 ⁵ 21 7 ¹ / ₂ du matin	5.55	101	0.91	5.85	101	0.86	5.55	101	0.91	5.65	101	à jeûn.
21 ⁶ 21 7 ¹ / ₂ du matin	5.82	—	—	5.95	102	0.85	5.84	107	0.91	5.87	105	à jeûn.
21 ⁷ 21 7 ¹ / ₂ du matin	5.45	101	0.92	5.59	102	0.92	5.68	105	0.93	5.57	103	à jeûn.
13 ⁸ 21 8 ¹ / ₂ du matin	5.77	104	0.91	5.85	105	0.91	5.75	107	0.93	5.78	105	à jeûn. Après 14 jours de vacances.
Moyenne	5.60	102	—	5.72	102	—	5.65	104	—	5.66	103	

XXXI (a, b, c). Examens à div. intervalles pendant 3-4 mois.

a) No. II ♀, 30 ans	Vena med. cubiti sin.		Lobul. auris sin.		Abdomen		Moyenne		Remarque
	Erythr. mill.	Hgb. %	—	Erythr. mill.	Hgb. %	—	Erythr. mill.	Hgb. %	
31.21 8 du matin	4.73	82	0.86	4.85	80	0.82	4.62	82	à jeûn. 3 jours après la menstr.
11.5.21 7 ³ / ₄ du matin	4.74	83	0.86	4.66	83	0.89	4.63	83	à jeûn. 7 jours après la menstr.
20.6.21 8 du matin	4.86	80	0.82	4.85	82	0.84	4.75	81	à jeûn. Pendant la menstr. (3 jours)
30.8.21 8 ¹ / ₂ du matin	4.75	80	0.84	4.77	82	0.86	4.76	81	à jeûn.
Moyenne	4.77	81	—	4.78	82	—	4.76	83	—
b) No. 39 ♀, 26 ans									
10.2.21 7 ¹ / ₄ du matin	5.01	—	—	4.65	—	—	5.05	—	à jeûn. 21 jours après la menstr.
20.5.21 7 du matin	4.69	82	0.87	4.76	90	0.95	4.74	90	à jeûn. 21 jours après la menstr.
Moyenne	4.80	—	—	4.71	—	—	4.90	—	—
c) No. 55 ♀, 38 ans	Vena med. cubiti sin.		Digst. III manus sin.		Digst. II pedis sin.		Moyenne		
10.2.21 7 du matin	4.65	—	4.85	100 L. P.	4.82	—	4.77	—	à jeûn. 6 jours après la menstr.
20.5.21 7 du matin	4.50	90	1.00	91	4.65	90	4.52	90	à jeûn. 14 jours après la menstr.

Le No 53 présente comme écart maximum au-dessus du chiffre moyen: 160,000 (environ 1 %) et, comme écart au-dessous: 120,000 (soit à peu près 3 %).

On verra, en parcourant les schémas correspondants que toutes les variations constatées sont très faibles. Si, maintenant, on veut calculer la grandeur des variations du chiffre moyen respectif, on obtient en l'exprimant au moyen de l'erreur moyenne:

Variations comprises dans $2 \times$ l'erreur moyenne dans 70 cas	76 % (95.4 %)
» » 3 » »	83 » » (90 % (99.7 %)
» » 4 » »	90 » » (98 % (99.99 %)
au dessus de $4 \times$ l'erreur moyenne dans 2 cas = environ 2 %.	

La colonne de droite indique (d'après Kjer-Petersen) comment on devrait s'attendre à voir les variations réparties s'il s'agissait seulement d'*erreurs accidentelles* (c. à d., donc, si les nombres des érythrocytes se maintenaient parfaitement constants).

Cette comparaison sera suffisante pour démontrer *qu'il existe de variations réelles*.

Si donc, on examine le nombre de globules d'un sujet *pendant un temps assez long* (semaines, mois, semestre), dans les mêmes conditions, on devra, d'après les résultats ci-dessus, s'attendre à trouver dans l'ensemble *que le nombre des globules par mill. cube est constant*. On constatera cependant *qu'il peut se produire des variations, mais qu'elles sont relativement rares et minimes*.

De même, la quantité d'hémoglobine présente des variations peu fréquentes et peu considérables, ce qui confirme ainsi l'hypothèse d'un nombre essentiellement constant des globules rouges.

Menstruation. Grossesse. Allaitement.

Ainsi que je l'ai dit, dans presque tous mes examens sur des femmes adultes, j'ai noté le moment des dernières *régles*. Quelques unes des séries d'examen sur les divers sujets nous donnent l'occasion de rechercher jusqu'à quel point le nombre

des globules rouges et la quantité d'hémoglobine sont influencés par ce facteur.

Chez le sujet No 42 (schéma XXI), qui fut examiné tous les jours pendant 6 jours après la cessation des règles, on ne trouve ni augmentation, ni diminution des globules rouges, ni des valeurs d'hémoglobine, pouvant indiquer que ces éléments aient été modifiés pendant les règles.

Le No 52 a été examiné 8 fois dans le cours de six mois. Les examens eurent lieu respectivement: 10, 11, 7 et 15 jours après la cessation des règles (à divers périodes), en plus, *pendant les règles* (2ème jour) et enfin 3 et 10 jours après les règles (schéma XXVI).

Le nombre le plus bas de globules (150,000, soit environ 3½ %) au dessous du chiffre moyen fut constaté *pendant les règles* (mais en même temps, il y avait la valeur d'hémoglobine la plus élevée).

Le chiffre le plus bas qui vienne ensuite (120,000, soit 2 % environ) a été observé 7 jours après la cessation d'une période menstruelle.

Le No 42 (schéma XXV) a été examiné 10 fois dans le cours de 7 mois, aux jours ci-dessous après la cessation des règles:

1er, 14ème jours; *pendant les règles* (3ème jour) 7ème, 14ème, 27ème, 4ème, 11ème, 2ème et 1er jours après les règles.

Nous pouvons dire, en résumé, que, chez cette personne, on n'a trouvé aucune influence, ni augmentation, ni diminution du chiffre des globules et de l'hémoglobine qui puisse être attribuée aux règles.

Cela s'applique aussi au No 41 (schéma XXXI a) qui fut examiné 4 fois dans le cours de 4 mois, dont trois fois avec les relations suivantes avec la menstruation: 3ème et 7ème jours après la cessation des règles et *pendant la menstruation* (3ème jour).

Mes recherches ne démontrent donc *aucune modification du nombre des globules rouges ou de la quantité d'hémoglobine, qui soit produite par la menstruation.*

J'ai examiné chez 4 femmes seulement l'influence de la *grossesse* sur le nombre des globules rouges.

En compensation, une des ces femmes, le No 42, nous présente les circonstances intéressantes suivantes: elle a été exa-

XXXII. Examens avant et pendant la grossesse. (No. 42. ♀, 30 ans¹. Voir courbe XV après le texte).

Date heure	Mois de la gros- sesse	Vena med. cubiti sin.		Lobul. auris sin.		Moyenne		R e m a r q u e
		Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	I	
20.7.21 1 de l'a-m.	—	4.85	93	0.96	4.79	96	1.00	4.82 95 4 h. après le repas. 2 jours après la menstr.
22.4.21 8 ^h 1/2 du matin	—	4.85	93	0.97	4.82	93	0.97	4.85 93 à jeûn. La menstr. dern. cess. 16.
21.9.21 8 ^h 1/4 du matin	I	4.64	86	0.93	4.80	87	0.91	4.72 87 à jeûn.
20.10.21 8 ^h 1/2 du matin	II	4.28	83	0.97	4.54	84	0.93	4.40 84 à jeûn.
18.11.21 8 ^h 1/2 du matin	III	4.45	86	0.96	4.55	84	0.94	4.55 85 à jeûn.
11.12.21 8 ^h 3/4 du matin	IV	4.58	83	0.90	4.46	83	0.93	4.52 83 à jeûn.
Moyenne		—	—	—	—	—	—	4.62 88

¹ Voir sch: XXV (avant la grossesse).

XXXIII. Examens pendant la grossesse.

Femmes exami- nées.	Mois de la gros- sesse.	Date heure	Vena med. cubiti sin.		Labul. auris sin.		Moyenne		Re- marque
			Erythr. mill.	Hgb. %	I	Erythr. mill.	Hgb. %	Erythr. mill.	
No. 109 24 ans	VI	7 ¹⁴ / ₂ du matin	4.02	79	0.99	4.04	74	0.92	77 H-gravida. Naisance: 12 à 21.
No. 110 33 ans	VIII	25 ¹⁵ / ₂ du matin	4.25	88	1.03	4.44	89	1.01	88 H-gravida.
No. 111 25 ans	VIII	16 ¹⁴ / ₂ du matin	4.55	88	0.99	4.49	84	0.93	86 H-gravida.
IX		21 ¹⁴ / ₂ du matin	4.48	88	0.98	4.52	90	1.00	89 —
X		1 ¹⁵ / ₂ du matin	4.47	86	0.98	4.54	88	0.97	88 —
Puer- perium.		18 ¹⁵ / ₂ du matin	4.56	86	0.99	4.53	86	0.94	86 6 jours après la naissance (13 e). L'enfant est nourri au sein.

1 Digitus III man. sin.

Tous: à jeun à l'examination.

minée non seulement toutes les quatre semaines *pendant les 4 premiers mois de sa grossesse*, mais, même elle a été examinée plusieurs fois *dans les 6 mois qui ont précédé la grossesse*.

Ces examens sont exposés dans le schéma XXXII.

On y voit qu'il existe une *diminution* graduelle de l'hémoglobine et du nombre des globules dans les trois premiers mois, qui paraissent demeurer sans aucune modification pendant le mois qui suit.

L'index ne paraît subir aucun changement.

Sur le schéma No XXXIII sont indiquées les autres femmes enceintes. Le No 109 fut examiné au 6^{ème} mois. Le nombre de ses globules (4,020,000) est considérablement au dessous du chiffre moyen que j'ai trouvé pour les femmes qui ne sont pas en état de grossesse (4,850,000); de même la quantité d'hémoglobine (77 %) est bien inférieure à celle des femmes non enceintes (90 %).

Le No 110, qui a été examiné au 8^{ème} mois, présente un nombre d'érythrocytes un peu plus grand (4,220,000) mais, cependant, considérablement au dessous du chiffre moyen ci-dessus. Ici, l'hémoglobine n'était pas diminuée (88 %).

Le No 111 a été examiné 4 fois, dans le cours des 3 derniers mois et pendant les suites de couches.

On constate que le nombre de ses érythrocytes est un peu bas pendant toute cette période et se maintient à peu près au même niveau pendant tous les examens. La quantité d'hémoglobine est également à peu près sans modification.

Je n'ai pas pu constater une diminution après l'accouchement due à la perte de sang, diminution qu'on escompterait. Probablement, cela dépend-il du fait que l'examen a été fait 6 jours après l'accouchement.

Donc, d'après mes recherches, *je ne puis que confirmer »l'anémie physiologique de la grossesse«*.

En raison de la seule série de cas examinés, je ne puis ni confirmer ni réfuter, si vers la fin de la grossesse, il se produit un retour aux valeurs normales.

Nous avons examiné deux femmes pendant *l'allaitement*: c'étaient, toutes deux, des nourrices, âgées de 20 ans. Chez l'une, No 112, qui avait accouché 8 mois auparavant, il existait 5,250,000 globules rouges et 96 % d'hémoglobine.

La seconde, le No 113, fut examinée 4 mois ¹/₂ après l'accouchement et elle avait 5 millions de globules rouges et 96 % d'hémoglobine.

Toutes deux présentaient donc *des chiffres supérieurs aux chiffres moyens chez la femme*, mais rentrant dans les variations normales.

Influence du travail musculaire sur le nombre des globules rouges.

Je n'avais l'intention de traiter cette question que d'une manière tout à fait superficielle.

Je n'ai fait des recherches à ce sujet que dans quelques cas seulement (schéma XXXIV).

Si, on considère les nombres moyens des globules on voit chez le No 8 qu'il n'y a absolument aucune différence avant et après le travail musculaire et chez le No 35 un très faible diminution, malgré une abondante sudation. Si, en revanche, on considère séparément les chiffres pour le sang capillaire et pour le sang veineux, on verra que le nombre des érythrocytes dans le sang des capillaires était augmenté dans les deux cas; chez le No 8: 190.000 (environ 4 %) et chez le No 35: 60.000 seulement (environ 1 %).

Dans les deux cas, on constate dans le sang veineux une diminution respective de: 200.000 (4 % environ) et de: 350.000 (7 % environ). Les modifications des valeurs de l'hémoglobine qui se trouvent dans les limites d'erreur, présentent des conditions quelque peu variables.

Quoique ces deux examens isolés ne permettent pas de conclusions importantes, ils pourraient, peut-être, indiquer qu'il peut exister une diminution du nombre des globules dans le sang veineux, en même temps qu'il y a augmentation dans le sang des capillaires. Ainsi que nous l'avons signalé, ce dernier fait a été observé d'une manière concordante par Winternitz, Tornow, Müller, Willebrand, Hawk ainsi que Boothby et Berry.

Nombre des globules rouges dans le sang des divers territoires vasculaires.

On avait pensé autrefois, en se fondant sur de nombreux examens, qu'on pouvait se contenter, désormais, d'admettre que

XXXIV (a, b). Influence du travail musculaire.

	Date heure	Vena med. cubiti sin.		Lobul. auris sin.		Moyenne		Remarque
		Erythr. mill.	Hgb. %	Erythr. mill.	Hgb. %	Erythr. mill.	Hgb. %	
a) No. 8 ♂ 20 ans	27, 9 21 6 du matin	5,28	103	0,34	5,10	101	0,99	5,19 102 à jeun.
	27, 9 21 9 du matin	5,08	102	1,00	5,29	107	1,01	5,19 106 Après 2 heures de travail militaire.
	Moyenne	—	—	—	—	—	—	5,19 104
b) No. 35 ♂ 31 ans	29, 21 4 de l'a-m.	5,14	98	0,35	5,06	—	—	5,10 98 Avant un concours de lawn tennis.
	29, 21 5 de l'a-m.	4,79	101	1,05	5,12	98	0,96	4,96 100 Après 1 heure de concours violent de lawn tennis. Sudation abond.
	Moyenne	—	—	—	—	—	—	5,03 99

la teneur du sang en globules rouges, dans les conditions normales, ne différerait pas notablement dans les divers territoires vasculaires chez un même sujet. La question a repris une actualité nouvelle, grâce aux travaux de J. Müller et de Bing.

Pour donner à mes recherches sur le problème la plus grande extension possible, j'ai fait, chez *tous les sujets examinés*, des numérations et des déterminations de l'hémoglobine dans *le sang de plusieurs territoires vasculaires*; chez les adultes, en règle générale, j'ai fait ces prélèvements dans trois territoires.

Comme les expériences s'appliquaient à des individus dans des conditions physiologiques, il devait s'agir surtout du sang des *capillaires* et du sang *veineux*.

Pour pouvoir contrôler les résultats très différents donnés par les divers auteurs mentionnés, surtout dans le sang *capillaire* de régions différentes, j'ai fait les examens dans les régions suivantes: (Il faut se souvenir qu'en réalité il ne s'agit pas de sang capillaire au sens propre du mot, mais d'un mélange de sang capillaire proprement dit et de sang provenant de petites veines et surtout de petites artères): *lobule de l'oreille*, *abdomen*, face dorsale du *médus de la main gauche* au voisinage du repli unguéal et face dorsale du *2ème orteil gauche*.

A une seule exception, près le sang *veineux* a été prélevé dans la veine médiane du coude gauche.

Le sang *artériel* a été obtenu par ponction de *l'artère radiale gauche* et, en outre, pour avoir du sang artériel d'autres régions, nous avons recueilli du sang au cours d'opérations, chez des sujets ayant diverses affections (voir plus loin).

Pour plus de clarté, nous dirons que, chez les adultes, l'examen comprend en règle générale: le sang veineux associé au sang capillaire de deux régions différentes; voici les combinaisons:

Le sang veineux; de l'oreille et de l'abdomen a été examiné dans	60 cas.
Sang de la veine et de l'oreille	47 »
Sang veineux, sang du doigt et de l'orteil	62 »
Sang de la veine et sang du doigt	8 »
Sang artériel, sang veineux et sang capillaire	1 »
Sang artériel et sang veineux	6 »
Sang artériel et sang capillaire	2 »

Chez les enfants (au-dessus de 2 ans), j'ai fait dans tous les cas des numérations et des déterminations de l'hémoglobine dans le sang *veineux*, et le sang *capillaire*.

Pour le reste, j'ai examiné le sang des *capillaires* des diverses régions suivantes:

Oreille, abdomen, région fessière, doigts et talons. Chez les nourrissons et les nouveau-nés, la combinaison a été, en règle, générale, la suivante: sang de l'*oreille* et sang du *talon*. Les détails sont consignés dans les schémas correspondants.

a) Comparaisons entre:

Le sang des capillaires des diverses régions:

Si on prend d'abord le groupe principal, dans lequel j'ai examiné en même temps le sang de l'oreille et celui de l'abdomen, on voit que le sang de l'oreille a donné le plus grand nombre de globules rouges dans 26 cas et le sang de l'abdomen dans 30 cas. (Dans quelques cas on a trouvé les mêmes nombres pour les deux régions.)

Cela montre qu'on ne peut en conclure à une prédominance constante de l'une ou de l'autre région.

Si on prend le second groupe principal, dans lequel sont comparés le sang du doigt et celui de l'orteil, on obtient (car 6 cas donnent des nombres absolument concordants) le plus grand nombre d'érythrocytes dans le sang du doigt dans 24 cas et dans le sang de l'orteil dans 31 cas.

Ici non plus, on ne constate par simple numération et comparaison aucune différence incontestable.

Le même résultat est obtenu chez les *enfants* (de tous les âges) chez qui deux échantillons de sang capillaires sont réciproquement comparés (oreille, talon, abdomen, région fessière, sang du doigt).

D'une façon générale, mes recherches n'ont pas démontré de différences entre les nombres des érythrocytes du sang capillaire provenant de différentes régions de la peau. (Voir plus loin ce qui concerne les comparaisons fondées sur la loi des erreurs.)

b) *Sang veineux et sang capillaire.*

Dans la série de recherches où le sang veineux est comparé à deux échantillons de sang capillaire provenant de régions différentes, nous trouvons par numération:

Le sang veineux présente le nombre *maximum* de globules dans 22 cas.

Le sang veineux présente le nombre *minimum* de globules dans 41 »

Le sang veineux *égal* un des chiffres des globules du sang capillaires (ou est situé entre ces chiffres) dans 53 »

Dans les cas, où le sang veineux a été comparé à un échantillon de sang capillaire on a la relation suivante:

Sang veineux: nombre *maximum* d'érythrocytes dans 22 cas.

» » » *minimum* » » 31 »

» » » = le sang capillaire dans . . . 6 »

On voit donc qu'il n'existe pas de relation constante entre la teneur en globules rouges du sang veineux et du sang capillaire.

Ces observations sont-elles corroborées par les déterminations de l'hémoglobine?

Il me paraît évident que les conclusions sur le nombre des globules rouges d'après la quantité de l'hémoglobine ne doivent être tirées qu'avec prudence, quoiqu'il y ait vraisemblablement un parallélisme considérable entre ces deux valeurs. Ce qui s'applique cependant à toutes les déterminations d'hémoglobine faites en divers territoires vasculaires au même moment, chez le même sujet, c'est qu'elles demeurent dans les limites d'erreurs des déterminations et cela peut ainsi confirmer l'exactitude de la relation observée pour les globules rouges.

Dans une série particulière d'examens que j'ai dû cependant abandonner, il eut été intéressant de faire des comparaisons entre le sang des *diverses veines*.

Je n'ai fait ces recherches que dans deux cas:

XXXV.

			Erythr. mill.	Hgb.	- I	
No. 33 Homme 29 ans	22 Juin 1921 midi et $\frac{1}{2}$	Vena med. cubiti sin.	5.21	99	0.95	3 heures après le dernier repas
	22 Juin 1921 midi et $\frac{1}{2}$	Vena med. cubiti dext.	5.05	98	0.97	
No. 33 Homme 29 ans	1 ^e Août 1921 5 heures du soir	Vena med. cubiti sin.	5.04	96	0.95	2 heures ³ / ₄ après le repas.
	1 ^e Août 1921 5 h. ³ / ₄ du soir	Vena dorsalis pedis sin.	5.01	99	0.99	

Comme on le voit il n'y a pas de différences réelles.

c) *Sang artériel*. Pendant longtemps on a considéré les artères de l'homme comme un »Noli-me-tangere».

Hürter (85) qui, en 1912, communiqua ses résultats de ponctions de l'artère radiale prit comme point de départ les questions suivantes, auxquelles il fallait tout d'abord répondre:

1) Une hémorragie de l'artère radiale peut-elle être arrêtée sans ligature?

2) Se produit-il des thrombus ou des embolies, du fait de la ponction?

Une fois que l'expérimentation sur les animaux eut indiqué qu'aucun danger ne menaçait de ces côtés-là, Hürter fit des ponctions artérielles chez l'homme.

Ses résultats de 60 ponctions sont les suivants:

Il n'y eut jamais de complication désagréable (hémorragie, thrombose). En règle générale, la ponction était légèrement douloureuse, mais, elle laissait après elle une sensation de tension dans le poignet pendant 6 heures environ.

La *technique* de Hürter qu'on a suivie dans mes expériences va être brièvement décrite ici: le bras gauche du sujet est placé sur un coussin reposant sur une table; la main est légèrement pendante et en flexion dorsale; elle est fixée par un aide. On détermine exactement l'artère radiale par palpation et on la fixe avec l'index gauche; on ponctionne alors, obliquement ou à peu près verticalement sur le vaisseau, au moyen d'une courte aiguille, ayant de préférence un calibre de 1.2 mill. et aiguisée courte. Dans 5 cas, cette ponction fut faite (chez des étudiants en médecine) soit en association avec un prélèvement de sang dans la veine médiane du coude du même bras, soit en même temps qu'une prise de sang dans le médius gauche. On verra les résultats des numérations et des déterminations de l'hémoglobine sur le schéma XXXVI.

On constate que, je n'ai pas trouvé de différence approximativement constante, comme Hess, entre le sang *artériel* et le sang *veineux*, ni entre le sang *artériel* et le sang *capillaire*.

Dans trois cas où, chez moi, j'ai comparé le sang artériel au sang veineux, le nombre des globules du sang artériel fut: dans un cas plus grand que celui des globules du sang veineux, dans le second cas il fut inférieur et, à la troisième fois, les deux nombres furent égaux.

Dans les deux cas où la comparaison s'applique au sang *capillaire*: dans un cas, le nombre des globules du sang artériel fut plus grand, et, l'autre fois, plus petit que celui du sang capillaire.

XXXVII. Examens de sang artériel, sang veineux et sang capillaire.

Sujets examinés	Date heure	Territoires vasculaires	Erythr. Mill.	Hgb. %	Moyenne		Remarque
					Erythr. Mill.	Hgb. %	
No. 116 ♀ 28 ans	³⁰ / ₃ 21 11 du matin	Vena mediana cubiti sin.	4.72	86	0.91		Malade avec tumeurs hémorrh. — avant la narcose.
	³⁰ / ₃ 21 11 ¹ / ₂ du matin	Rameau de l'Arteria haem. inf.	4.55	86	0.94		Pendant la narcose — (Opér. White- head).
No. 117 ♀ 73 ans	⁹ / ₃ 21 12 (Midi)	Rameau de la Vena thorac. lat.	4.55	90	0.99		Malade avec tumeur de la mamma.
	⁹ / ₃ 21 12 (Midi)	Rameau de l'Arteria thorac. lat.	4.65	90	0.96	90	Pendant l'opération (amputation mamma).
No. 118 ♀ 18 ans	²⁴ / ₄ 21 11,20 du matin	Lobulus auris dext.	5.07	101	1.00		Malade avec orteil déformé — avant la narcose.
	²⁴ / ₄ 21 11,40 du matin	Lobulus auris dext.	5.17	102	0.99		Pendant la narcose.
	²⁴ / ₄ 21 11,50 du matin	Arteria digiti pedis.	5.15	102	0.99	103	Pendant l'opération. (Exarticul. digiti).
	²⁴ / ₄ 21 12 (Midi)	Vena mediana cubiti sin.	5.57	105	0.98		
No. 119 ♀ 40 ans	²⁵ / ₃ 21	Vena mediana cubiti sin.	4.25	82	0.96		Malade avec tumeur testicul. — avant la narcose.
	²⁵ / ₃ 21	Rameau de l'Arteria spermat.	4.18	82	0.98	82	Pendant l'opération (castration).
	²⁵ / ₃ 21	Rameau de la Vena spermat.	4.12	83	1.00		

Je mentionnerai à ce propos quelques examens de sang *artériel* provenant de sujets atteints de diverses affections pour lesquelles ils furent opérées.

Pendant l'opération, le sang était recueilli par le chirurgien dans de petits récipients stérilisés, desquels je faisais immédiatement l'aspiration et le mélange. Les sujets ne peuvent que jusqu'à un certain point être considérés comme des sujets normaux: mais c'est sûrement le seul artifice pour avoir du sang artériel d'autres vaisseaux que de la radiale chez l'homme.

On voit, par les résultats indiqués sur le schéma XXXVII, qu'ici aussi, dans les diverses régions examinées, on ne put pas trouver de différence entre le teneur en globules rouges du sang artériel et des autres territoires vasculaires examinés.

Le pourcentage de l'hémoglobine ne présente pas davantage des différences dans le sang des différents territoires vasculaires, ni des variations dépassant les limites d'erreur.

D'après les comparaisons ci-dessus entre les teneurs réciproques en globules rouges des différentes zones vasculaires, on verra qu'on ne peut constater de différence constante entre ces valeurs. Jusqu'ici, nous n'avons rien dit de la *grandeur* des différences constatées dans les divers examens. On pourrait très bien penser que dans les diverses comparaisons, il existait des différences qui dépassaient les erreurs de la méthode et qui, en outre, étaient variables, tantôt: nombre maximum dans le sang d'une région, tantôt: nombre maximum dans le sang d'une autre.

Pour élucider cela, il faut employer la *loi des erreurs par exposants*. Mais, cependant, il ne suffit pas de constater qu'aucun écart du nombre moyen ne dépassait: $4 \times$ l'erreur moyenne.

Il faut examiner si *toutes les variations se comportent ou non conformément à la loi des erreurs*.

Mes matériaux sont assez abondants pour qu'une comparaison de ce genre puisse être utilisée avec quelque profit.

Dans chaque examen où le sang a été prélevé dans plusieurs régions, nous avons calculé un nombre moyen pour le chiffre des érythrocytes pour ces régions. Les différents écarts (sang de l'oreille, sang de la veine etc.) du nombre moyen correspondant sont calculés en pourcentage de ce nombre.

On voit donc qu'il existe des écarts:

dans la limite de $2 \times$ l'erreur moyenne dans	528 cas =	94.0 % (95.4 %)
» » » 3 » » »	555 » =	98.8 % (99.7 %)
» » » 4 » » »	562 » =	100 % (99.99 %)

La colonne de droite indique les écarts calculés d'après la loi des erreurs.

La concordance est donc bonne. Elle montre donc que *tous les écarts constatés se comportent justement comme des erreurs accidentelles.*

D'après mes recherches sur cette question, *il n'y a donc rien qui permette d'admettre des différences réelles entre les nombres des globules rouges dans le sang des territoires capillaires examinés par moi, au point de vue de leur rapport réciproque ni entre ces nombres et ceux du sang veineux et du sang artériel des territoires examinés.*

Résumé:

Dans les cas examinés par moi *l'influence des repas et du travail musculaire ne se montra ni constante, ni nettement-marquée.*

Dans *le cours de la journée*, il ne semble pas qu'il se produise variations réelles dans le nombre des globules rouges.

Chez quelques uns des sujets examinées par moi, à différents jours, pendant une période assez prolongée, jusqu'à 6 mois, *il n'existait que des variations rares et peu importantes* dans le nombre des érythrocytes.

Je n'ai pas observé d'action nette sur le nombre des érythrocytes *pouvant être considérée comme dépendant de la menstruation.*

Les recherches, exécutées chez des femmes en état de *grossesse*, semblent *confirmer » l'anémie physiologique de la grossesse»* décrite par les auteurs antérieurs.

J'ai considéré comme ma tâche principale la question *des rapports entre les nombres des globules rouges dans divers territoires vasculaires de l'organisme.*

J'ai utilisé dans ce but tous mes matériaux, car dans toutes

mes recherches, j'ai prélevé des échantillons de sang de trois régions (d'ordinaire) ou de deux régions.

En comparant le nombre des globules dans des échantillons de sang provenant de *divers territoires capillaires de la peau* (comparaison entre ces différents échantillons), en comparant ceux-ci au sang *veineux* et au sang *artériel*, on ne trouve rien qui permette de supposer des différences réelles. En effet, les nombres moyens correspondants se comportaient comme il fallait s'attendre à le voir d'après «la loi des erreurs», quand la composition du sang était constante.

Index bibliographique.

Les abréviations suivantes sont employées:

Arch. f. Gyn.:	Archiv für Gynäkologie.
Arch. d. Ph.:	Archives de Physiologie normale et pathologique.
Am. J. of Ph.:	American Journal of Physiology.
B. kl. W.:	Berliner klinische Wochenschrift.
D. A. f. kl. M.:	Deutsches Archiv für klinische Medizin.
J. of Phys.:	Journal of Physiology.
H. T.:	Hospitalstidende.
M. m. W.:	Munchener medizinische Wochenschrift.
Z. f. kl. M.:	Zeitschrift für klinische Medizin.
U. f. L.:	Ugeskrift for Læger.
W. kl. W.:	Wiener klinische Wochenschrift.

(Les travaux corresp. avec les numéros marqués avec * sont éliminés dans cette publication.)

1. ABBE, E., Ueber Blutkörperchen-Zählung. Sitzungsber. d. Jenaisch. Ges. f. Med. u. Naturwissensch. Jena 1879.
2. ANDREESSEN, A., Ueber die Ursachen d. Schwank. im Verh. d. rothen Blutkörperch. z. Plasma. Diss. Dorpat 1883.
3. AUDEOUD, H., dans GRANCHER et COMBY: Traité des malad. de l'enfance. Vol. I. Paris 1904.
- 4*.
5. BAYER, A., Ueber d. Zahlenwerthe d. rothen u. weissen Zellen im Blute von Neugeb. u. Säuglingen. Diss. Berlin 1881.
6. BAXTER, B. et WILLCOCKS, M. B., A Contribution to clinical hematology. Lancet. I. 1880.
7. BECKER, E., Ueber d. Veränder. d. Zusammensetzung d. Blutes durch vasomotor. Beeinflussungen etc. D. A. f. kl. M. Bd. 70. 1901.
8. BERTELLI, C., FALTA, W. et SCHWEEGER, Ueber Chemotaxis. Z. f. kl. M. Bd. 71. 1910.
- 9*.
10. BIE, V. et MÖLLER, P., Undersøgelse af normale Menneskers Blod. U. f. L. 1913.
11. BIERING, K., Svingsninger i Erythrocyttallet hos normale Mennesker. U. f. L. No. 47, 1920.
12. BILLINGHEIMER, E., Das Blutbild im Greisenalter unter besond. Berücksichtig. der Kriegsverhältnisse. B. kl. W. 1920, P. 204.
13. BING, H., Antallet af røde Blodlegemer i de forskellige Aldre og under forskellige Forhold. U. f. L. No. 38. 1919.
- 14*.
15. BOGENDÖRFER et NONNENBRUCH, Vergleich. Bestimm.

der Blutkörperchenzahl etc. in Venen- und Kapillarblut. D. A. f. kl. M. Bd. 133, P. 389. 16. BOOTHBY, W. et BERRY, F. B., Effect of work on the percentage of hemoglobine and number of red corpuscles in the blood. Am. J. of Ph. Vol. 37, 1915. 17. BOUCHUT et DUBRISAY, De la numération des globules du sang à l'état normal et à l'état pathol. chez les adultes et chez les enfants. Gaz. méd. d. Paris, VII, 1878, P. 168. 18. BRINCHMANN, A., Ueber Veränder. im Blute von Meerschweinchen, hervorger. d. Fütterung mit frischem Ochsenmilz. Acta medic. Scand., Vol. LII, 1920. 19*. 20*. 21*. 22*. 23. BÜRKER, K., Erfahrungen mit der neuen Zählkammer nebst einer weiteren Verbess. derselben. Pflügers Arch. Bd. 118, 1907. 24. BÜRKER, K., Ueber weitere Verbess. d. Methoden zur Zählung roter Blutkörperchen. Ibidem. Bd. 142, 1911. 25. BÜRKER, K., Das Grundübel der älteren Zählmethoden für Erythrocyten und seine Beseitigung etc. Ibidem. Bd. 152, 1913. 26. BUNTZEN, A., Ernærings og Blodtabets Indflydelse paa Blodet. Thèse, Copenhagen, 1879. 27. CADET, Étude physiol. des éléments figurés du sang. Thèse, Paris 1881. Cit. d'après. Hayem. 28. CANNON, W., FRASER, J. et HOOPEE, A., Wound Shock and Hemorrhage. (Reports I—VII of special investigation committee on surgical shock and allied conditions.) London 1919. 29*. 30*. 31. COHNSTEIN, J. et ZUNTZ, N., Untersuchung. ü. den Flüssigkeitsaustausch zw. Blut und Gewebe unter versch. physiol. u. path. Bedingungen. Pflüger's Arch., Bd. 42, 1888. 32*. 33*. 34. DALAND, Fortschritte der Medizin. Bd. 9, 1891. Cit. d'après Bie et Moller. 35. DIETRICH, H. A., Studien über Blutveränder. bei schwangeren, gebärenden und Wöchnerinnen. Arch. f. Gyn., Bd. 94, 1911. 36. DOI, M., Blutuntersuchungen bei schwangeren, kreissenden und Wöchnerinnen. Ibid. Bd. 98, 1912. 37*. 38. DUNGER, R., Die Eichung des Kolorimeters von Autenrieth und Königsberger etc. Z. f. kl. M., Bd. 91, p. 65, 1921. 39. EGGER, F., Ueber Veränderungen des Blutes im Hochgebirge. Verh. d. XII Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1893, p. 261. 40. EICHMANN, E., Ueber Blutverlust und -Veränder. bei der Menstruation. Diss. Kiel 1911. 41*. 42. ELLERMANN, V. et ERLANDSEN, A., Bidrag til Studiet af de fysiolog. Svingninger i Leucocyttallet. H. T. 1909, p. 406, 1910, p. 1009. 43*. 44. ELLERMANN, V., Om Anvendelse af Systemet: adskilte Pipetter og Blandingsglas til alm. klin. Blodtælling, U. f. L., No. 26, 1917. 45. ENGELSEN, E., Blodlegemernes Antal, Hæmoglobinnængde og Størrelse. Thèse, Copenhagen, 1884. 46*. 47. FEHRSEN, A., The hemoglobine and corpuscular content of the blood of the newborn. J. of Phys., Vol. 30, 1904. 48. FELDMANN, M. B., The principles of ante-natal and post-natal child physiology. London 1920. 49. FRIEDLÄNDER, R., Ueber Veränder. d. Zusammensetzung des Blutes durch thermische Einflüsse. Verh. d. XV Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1897. 50. FRIEDRICHSON, A., Untersuchungen über bestimmte Veränderungen der Netzhautcirculation etc. Diss. Dorpat 1888. 51. GIVEN, I. C., Hematology of pregnancy and the puerperium. Journ. of obstetr. and gyn. of the Brit. Empire. Vol. IX, 1906. 52*. 53*. 54. GRAM, CHR., Undersøgelser

- over de røde Blodlegemers Størrelse hos Mennesket. Thèse. Copenhague 1883. 55. GRAM, H. C., Om det normale Erythrocyttal og den normale Hæmoglobinmængde i Veneblod. U. f. L., 1920, p. 1543. 56. GRAM, H. C.: Om den fysiologiske Graviditetsanæmi. U. f. L., 1920, p. 1609. 57*. 58. GRAM, H. C., Studier over Fibrinmængden i Menneskets Blod og Plasma. Thèse. Copenhague 1921. 59. GRAWITZ, E., Klinische und experimentelle Blutuntersuchungen. Z. f. kl. Med., Bd. 21, 1892. 60*. 61*. 62*. 63*. 64. GUNDOBIN, N., Ueber die Morphologie und Pathologie des Blutes bei Kindern. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 35, p. 187. 65. HALDANE, J., A contribution to the chemistry of hemoglobin etc. J. of Phys., Vol. 22, 1897—98. 66*. 67*. 68. HAMMER, W., KIRCH, J. et SCHLESINGER, H., Typische, wenig gekannte Blutveränderungen im Senium. Mediz. Klinik, 1912, p. 140. 69. HANSEN, K. M., Erythrocyt- og Hæmoglobintal hos gamle. U. f. L., 1919, p. 1251. 70*. 71*. 72. HAYEM, G., Des caractères anatom. du sang dans les anémies. C. rend. Acad. sc. Tome 83, 1876. 73*. 74. HAYEM, G., Des caractères anatom. du sang chez les nouveau-nés etc. Compt. rend. Acad. Sc. Tome 84, 1877. 75. HAYEM, G., Recherches sur l'anatomie normal et patholog. du sang. Paris 1878. 76. HAYEM, G., Leçons sur les modifications du Sang. Paris 1882. 77. HAYEM, G., Du Sang et de ses altérations autonomes. Paris 1889. 78. HAWK, P. B., Morpholog. changes in the blood after muscular exercise. Am. J. of Ph., Vol. X, 1904. 79. HELLING, A., Ein Beitrag zur Blutkörperchen-zählung bei chron.-pathol. Zuständen. Diss. Dorpat 1884. 80*. 81. HESS, O., Ueber die Beeinflussung des Flüssigkeitsaustausch zw. Blut und Geweben durch Schwankungen des Blutdrucks. D. A. f. kl. M., Bd. 79, 1904. 82. HESS, O., Vergleichende Untersuch. am arteriellen und venösen Blut des Menschen. Ibidem. Bd. 137, 1921. 83*. 84*. 85. HOLOBUT, TH., Ueber die Beziehungen zw. Blutdruck und Zusammensetzung des Blutes. W. kl. W., 1905, No. 49. 86*. 87. HUTCHISON, R., Lectures on diseases of Children. London 1910. 88. HÜRTER, Untersuchungen am arteriellen menschlichen Blute. D. A. f. kl. M., Bd. 108, 1912. 89. INGERSLEV, E., Bidrag til Eclampsiens Ætiologi, Prognose og Behandling. Thèse Copenhague 1879. 90. JØRGENSEN, G., En Modifikation af Hayem's Vædske. U. f. L., No. 44, 1913. 91*. 92*. 93. KARNITZKI, A. O., Ueber das Blut gesunder Kinder. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 36. cit. par Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 10, 1904. 94*. 95. KJER-PETERSEN, R., Om Tælling af hvide Blodlegemer, og disses Tal hos sunde Mænd og Kvinder. Thèse Aarhus 1905. 96*. 97. KÖEPPE, Ueber Blutuntersuchungen im Gebirge. Verh. d. XII Congr. f. inn. Med., Wiesb. 1893. 98. KRÖGH, A., Leçon dans la soc. d. biologie à Copenhague ²¹ 3 1921. Réf. par l'auteur. 99. LAACHE, S., Om Tælling af røde Blodlegemer. Norsk Mag. f. Læge., 1881. 100*. 101*. 102*. 103. LYON, J. F., Blutkörper-zählungen bei traumatisch. Anæmie. Virchow's Arch., Bd. 84, 1881. 104. LYON, J. F. og THOMA, R., Ueber die Methoden der Blutkörper-

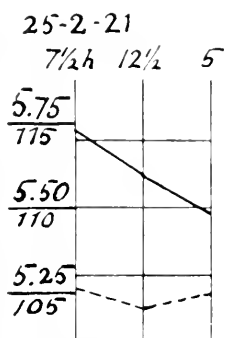
zählung. Ibidem, p. 131. 105*. 106*. 107*. 108*. 109*. 110. MEULENGRACHT, E., Nogle Iagttagelser angaaende Hæmoglobinbestemmelser. U. f. L., 1916, p. 439. 111. MONRAD, S., Pædiatriske Forelæsninger og Studier. I, Copenhagen 1915. 112. MÜLLER, J., Ueber die Wirkungen einiger physiol. Zustände auf die Zusammensetzung des Kapillarblutes. Sitzungsber. d. physikalisch-med. Ges. in Würzburg 1904. 113. NÆGELI, O., Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, II Aufl., Leipzig 1912. 114. OTTO, J. G., Untersuchungen über die Blutkörperchenzahl und den Hämoglobingehalt des Blutes. Pflüger's Arch., Bd. 36, 1885. 115. PANUM, P. L., Experimentelle Untersuch. über die Veränderungen der Mengenverhältnisse des Blutes und seine Bestandteile durch Inanition. Virchow's Arch., Bd. 28, 1864. 116. PANUM, P. L., Die Blutmenge neugebor. Hunde, und das Verhältnis ihrer Bestandteile vergl. mit denen der Mutter. Ibidem, Bd. 29, 1884. 117. PFAUNDLER, M. et SCHLOSSMANN, A., Handbuch d. Kinderheilk. II Aufl., Leipzig 1910. 118. PÖLZL, A., Ueber menstruelle Veränder. des Blutbefundes. W. kl. W., 1910, p. 238. 119. REINEBOTH, Exp. Untersuch über den Entstehungsmodus der Sugillationen d. pleura in Folge von Abkühlungen. D. A. f. kl. M., Bd. 62, 1899. 120. REINECKE, W., Ueber Blutkörperchenzählungen. Diss., Halle 1889. 121. REINERT, E., Die Zählung der Blutkörperchen und deren Bedeutung f. Diagnose und Therapie. Leipzig 1891. 122. ROBERTSON, O. et BOCK, A., Shock and Hemorrhage (Reports I—VII of the spec. investig. committee on surgical Shock etc.). London 1919. 123*. 124. SCHAPER, H., Blutuntersuch. mittelst Blutkörperchenzählung und Hämoglobinometrie. Diss., Göttingen 1891. 125*. 126. SCHIFF, E., Ueber das quantitat. Verhalten d. Blutkörperchen und des Hämoglobin bei neugeborenen Kindern und Säuglingen etc. Zeitschr. f. Heilk. Bd. XI, 1899. 127. SCHIFF, E., Neuere Beiträge zur Hämatologie der neugeborenen. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 34, p. 159. 128. SCHROEDER, R., Untersuch. ü. d. Beschaffenheit d. Blutes von Schwangeren u. Wöchnerinnen. Arch. f. Gyn., Bd. 39, p. 306. 129. SCHWINGE, W., Untersuch ü. das Hämoglobingehalt und die Zahl d. rothen u. weissen Blutkörperchen etc. Pflüger's Arch., Bd. 73, 1893. 130. SLYKE, D. V., Gasometric determination of the oxygen capacity of blood. Journ. of biol. chem., Vol. 33, 1918. 131*. 132. STIERLIN, R., Blutkörperchenzählungen u. Hämoglobinbest. bei Kindern. Diss., Leipzig 1889. 133*. 134. SØRENSEN, S. T., Undersøgelser om Antallet af røde og hvide Blodlegemer under forsk. physiol. og path. Tilstande. Thèse, Copenhagen 1876. 135. TALQUIST, T. W., Ueber Erythrocytose und chron. Alkoholismus. Ther. d. Gegenw., Juli 1917. 136. TERHOLA, L., Ueber Blutveränder. während d. Geburt, Laktationsperiode und d. ersten menses post partum. Arch. f. Gyn., Bd. 103, 1914. 137. THOMA, R., Untersuch über d. Grösse und d. Gewicht d. anatom. Bestandteile d. menschl. Körpers, Leipzig 1882. 138. TÖRNOW, F., Blutveränderungen durch Märsche. Diss., Berlin 1895. 139*. 140. VIERORDT K: Zähl. d. Blutkörperchen des Menschen. Arch. f. physiol. Heilk. Stuttgart Bd. XI 1852. 141. VIERORDT K: Unters. ü. d. Fehlerquellen

etc. Ibidem, Ergänzungsheft p. 854. 142. WARD, H. C., The hourly variations in the quantity of Hemoglobine and red corpuscles. Am. J. of Phys., Bd. 11, 1904. 143*. 144. WILLEBRAND, E. A., Ueber Blutveränderungen durch Muskelarbeit. Skand. Arch. f. Physiol., Bd. 14, 1903. 145. WILD, M., Untersuch. ü. d. Hämoglobingehalt u. d. Anzahl der rothen u. weissen Blutkörperchen bei Schwangeren u. Wöchnerinnen. Arch. f. Gyn., Bd. 53, 1897. 146. WINTERNITZ, W., Neue Untersuchungen ü. Blutveränder. nach thermischen Eingriffen. Zentralbl. f. inn. Medizin, No 9, 1893.

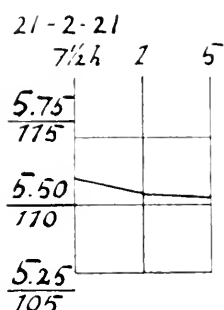
Courbes.

——: Le nombre des érythrocytes en millions.
 ----: L'hémoglobine en %.

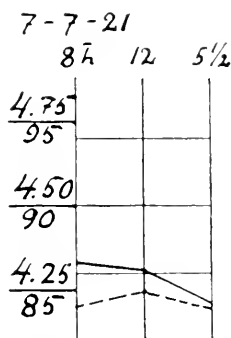
Les nombres employés sont les moyennes de trois (ou deux) prélèvements.



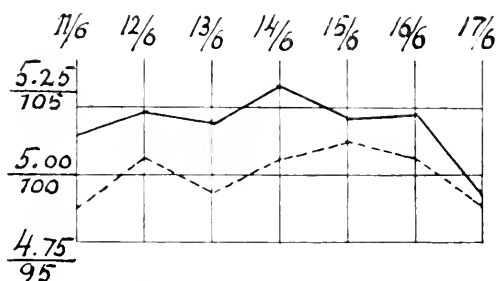
I. (Voir le schéma XVII a.)



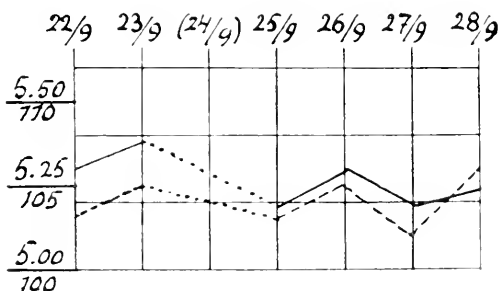
II. (Voir le schéma XVII b.)



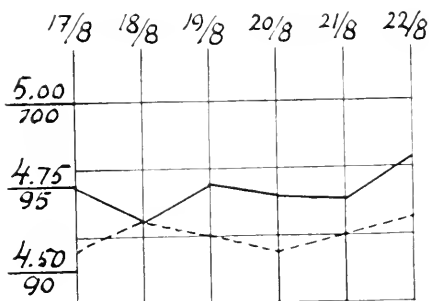
III. (Voir le schéma XVIII a.)



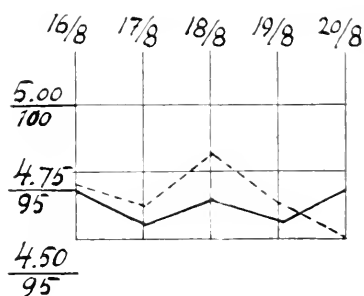
IV. (Voir le schéma XIX.)



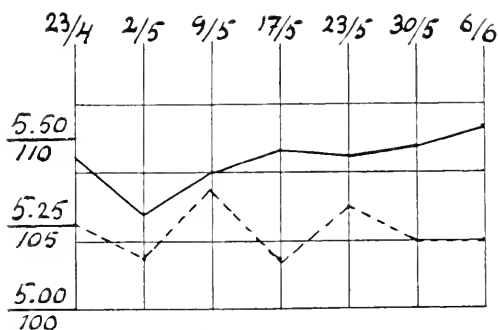
V. (Voir le schéma XX.)



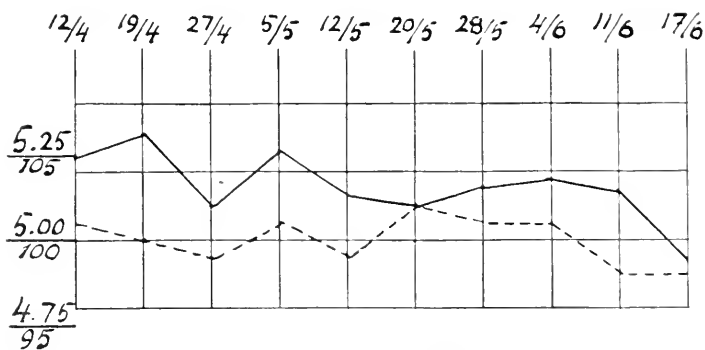
VI. (Voir le schéma XXI.)



VII. (Voir le schéma XXII.)

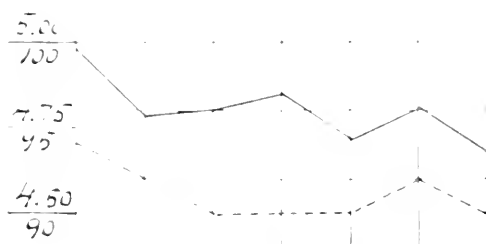


VIII. (Voir le schéma XXIII.)



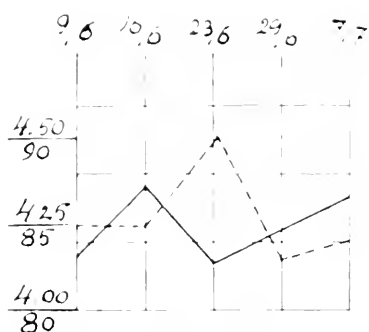
IX. (Voir le schéma XXIV.)

21/7 2/5 3/5 17/5 23/5 30/5 6/6

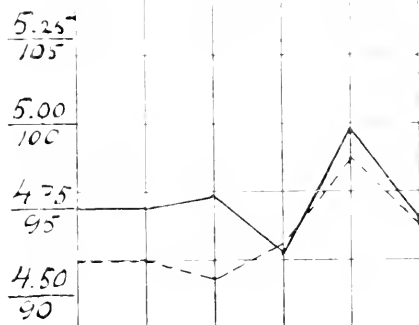


X. (Voir le schéma XXV.)

18/3 1/4 15/7 29/4 18/5 2/6

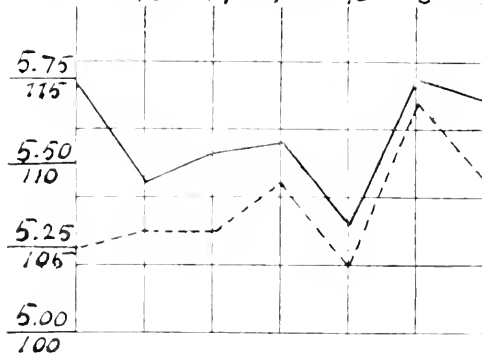


XI. (Voir le schéma XXVI.)

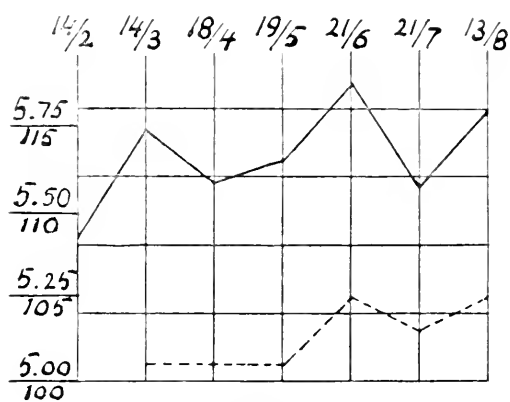


XII. (Voir le schéma XXVII.)

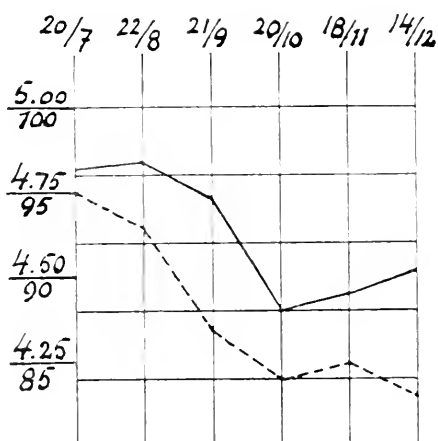
25/2 31/3 30/4 31/5 30/6 2/8 30/8



XIII. (Voir le schéma XXIX.)



XIV. (Voir le schéma XXX.)



XV. (Voir le schéma XXXII.)

(From the Medical Services of the Kungl Serafimerlasarettet,
Stockholm)

Contribution to the knowledge of incomplete bundle branch block in man.

by

NILS STENSTRÖM, Med. Lic.

Head of the Electrocardiographic Laboratory.

Cases with aberrant electrocardiograms of nearly the same aspect as those outlined here have already been described by several authors.

In 1909—10 Lewis described a case (1) concerning a patient with frequent paroxysms of tachycardia, who in the pauses between the paroxysms had a heart action very much like that in my fourth case.

In a later paper from 1911—12 (2) he again brings up the same case for discussion together with two more of a similar nature.

Arguing from the findings in these cases Lewis describes three types of abnormal ventricular complexes as components of auricular extrasystoles. I shall shortly refer to these, the first with features of a dextrocardiogram, the second with the type of a levocardiogram, and the third with more of the character of normal ventricular complex.

Also in a paper from 1910 (3) Lewis has discussed the problem of aberrant ventricular complexes as parts of auricular extrasystoles, and has shown there that the occurrence and the features of the aberrant complexes are independent of what place in the auricles initiates the impulse. Yet, to a certain degree, they are dependent of the time in which they follow the preceding heart contraction.

Later the problem is discussed by Rosenthal (4) who refers to the first case published by LEWIS.

In 1916 White and Stevens (5) have published descriptions of some cases of auricular extrasystoles and a case of auricular flutter with aberrant ventricular complexes. They found in 23 patients with auricular extrasystoles more or less aberrant ventricular complexes in 11 cases, and gave a more detailed report of a case with auricular flutter and aberrant ventricular complexes very much like my case I, although the development as the stop of the new heart action is so rapid, that they chanced to get an electrocardiographic record of a whole paroxysm of flutter.

All these authors have made a note of the assumption, that the aberrant complexes might be attributed to blocks in the ventricular conduction system. No one has yet made a serious attempt to give a more detailed explanation of the mechanism then working. On this point the problem, therefore, is left open for further discussion. In the last edition of »The mechanism and graphic registration of the heart beat» (6) Lewis has taken up and discussed in detail most of the abnormal mechanisms of the heart beat. He certainly notes the present problem on page 227 in writing about the auricular extrasystoles, as he also mentions aberration as a frequent phenomenon in patients, who are the subjects of paroxysmal tachycardia (p. 259), but so far as I have been able to find, he has not discussed the varying degrees of bundle branch block as a whole.

Discussion of the presumable electrocardiographic curves in incomplete arborisation block.

In consequence of our knowledge about the auriculo-ventricular blocks as also of the experimental and clinical experiences about the composition of the normal ventricular electrocardiogram, and of the features of complexes arisen through stimulation of either ventricle or blocking of the impulse to one of the ventricles,¹ the following discussion might be allowed.

¹ The statements are summarized by Lewis in »The mechanism, etc. of the heart beat», Chapter VIII. and Fig. 56.

The conduction system of the heart must be conceived as a functional unit, where a blockage must have the possibility to be of the same functional nature no matter in what part it may be localized. In consequence of this, incomplete blocks ought to be found within the ventricular branches of the system as well as in its trunk between auricle and ventricle.

A block related to the ventricular part of the conduction system, however, has not the same effect as a block between auricle and ventricle where, owing to the peculiar anatomical conditions, only a single narrow strip of conducting tissue provides the joint between the two parts of the heart. The impulse upon arrival in the ventricles can also be conducted and distributed within the musculature, although conduction in this way, as Lewis has shown,¹ is about ten times slower than within the specific conducting tissue. It follows from this that an impulse, distributed in this way, takes more time to reach its goal. How this circumstance is reflected in the electrocardiogram is now, thanks to the work of Lewis (7), Carter (8), and others, well known in as far as it relates to the complete blocks. If a branch of the ventricular conduction system is completely blocked, the impulse to that part of the muscle, which gets its excitation through this branch, has to travel some way through the muscle, and is delayed accordingly. In the electrocardiogram this is reflected as a change in the features of the QRS-complex. This part of the electrocardiogram represents the spreading of the impulse, and is to be conceived as a summation curve produced through the distribution of the impulse within both ventricles in a certain time-relation (Lewis l. c.). If the propagation of the impulse is blocked within the left ventricle, the ventricular curve assumes outlines which are next to those of the dextrocardiogram, and vice versa. If the block is complete, the ventricular curve is given a constant aberrant shape.

In the case of an incomplete block of the first stage (corresponding to simple prolongation of the P-R interval), the block being localized to only one fixed point, an aberrant ventricular electrocardiogram ought to be present. The aberration in this case ought to be constant, and either differing so slightly from the normal that it cannot with certainty be diagnosed in this

¹ The statements are summarized in 'The mechanism of the heart beat', Chapter VII.

particular curve, or it may have a shape indicating an unmistakable bundle branch block. Such a block of the first stage cannot, therefore, be diagnosed, unless normal findings are recorded after this condition.

If the prolongation of the conduction time within the blocked part of the arborisation is longer than the time required by the impulse to reach the nearest intact peripheric branch of the conduction system on its way through the musculature, the immediate consequence must be, of course, that the injured part of the conduction system conducts an impulse which, however, remains »frustraneous».¹ If the injury is of so small an extent that the neighbouring branches of the conduction system can not have had sufficient time to influence the conducting power may be diminished to 0.1 and yet the impulse proceed on its ordinary course; whether it may do so or not is not, of course, of importance for designating the nature of the block as incomplete.

In an incomplete block of the second stage (corresponding to »dropped beats») the changes ought to appear more complicated, as in this case the conduction time within the block is of varying length.

If the impulse is only slightly delayed, the ventricular part of the electrocardiogram ought to have nearly normal features, but, as the conduction time is more and more increased, the outlines of the curve ought to grow more alike the curve produced when in the end the impulse cannot proceed further through the blocked branch: e. g. it ought to assume more and more the features possessed by a curve produced by complete block at the place in question. If, for example, the right-bundle branch is blocked to this extent in different phases, there ought to be seen aberrant complexes varying in all possible combinations between the normal and the levocardio-gram arisen by complete blocking of the right branch.

When an incomplete block of the second stage is localized in such a way that two branches of the conduction system are involved, whether both the main branches or some of their arborisations, there ought to be a possibility to observe still more forms of aberration. If such an injury involves both of the main branches, the ventricular curve in different complexes

¹ Such a mechanism may also set up »dropped beats», as stated later.

may assume every possible shape that can arise from summation of the dextrocardiogram and the levocardiogram.

The fact that the impulse from one of the branches can reach through the musculature that part of the other which lies peripheral from the injury must, however, cause a disposition to one in a certain degree regular change between complexes of the opposite types. If one impulse is once conducted in this way (through the muscle), one of the branches being for the instance severely blocked, this circumstance means a rest for the branch blocked — compare the shortening of the P—R interval after a dropped beat — and this branch can conduct the impulse on the following occasion without much delay, when now the other branch is more exhausted and the impulse will reach its ventricle through the musculature. In consequence of this there are particularly two types of aberrant complexes of rather different features to be seen, and if the block is of the same degree in both branches, the two types will alternate regularly. The conclusion to be drawn, therefore, from such an alternation is that a point of bifurcation is incompletely blocked; a conclusion which may possibly be of some value for the local diagnosis of the injury.

The abnormal actions of the heart discussed, in the following will be exemplified by curves taken from some clinical cases. I am indebted for the clinical data to Prof. I. Holmgren and Prof. H. C. Jacobæus.

Part I: Incomplete blocks of the first stage.

(Simple prolongation of the conduction time.)

The cases described here are characterized by the block-symptoms being only observed when the frequency of the ventricular activity is abnormally increased during paroxysms of tachycardia. In describing these cases I shall begin with the one that is most decided, and therefore furnishes the best information as to the origin of the phenomenon.

Case I. R. T., dressmaker, 23 years of age. At the age of about two years the patient had diphtheria, but has not suffered from any other infectious diseases. In the last two years she has had paroxysms of tachycardia, the first one commencing without previous warning with collapse from which the patient awoke with violent palpitation of the heart continuing one day. Free from symptoms half a year; then a paroxysm 6 hours after a fatiguing bicycle ride. Since De-

cember 1920 frequent paroxysms, sometimes several in the course of the day. Mostly confined to bed, two months in a hospital, slowly getting better, the paroxysms becoming less frequent. When they again became more frequent and critical, she was admitted to the 1:st Medical Clinic of the Serafimerlasarettet on July 14, 1921.

From the physical examinations during her stay in the hospital the following may be mentioned here, viz:

No dyspnea or cyanosis when in bed.

Heart: No visible pulsations of the precordium. The heart-dullness extended to the right 3—4 cm., and to the left 10 cm., from the midsternal line—limits on orthodiagrams, on three different examinations resp. 4—4.7 and 8—9 cm. A constant systolic murmur at the base to the left of the sternum. Blood pressure 110 mm. No signs of disease in other organs. Wassermann's and Sachs-Georgi's reactions negative. The pulse-rate on the day of admission was 90 (the Ekg. shows auricular flutter with ventricular response on every other or every third auricular wave). Later the patient had a remarkable slow pulse-rate (abt 40) during the greater part of her stay in the hospital except on the occasions of paroxysmal tachycardia. Such paroxysms occurred on July 25 to July 27, September 5 to September 9, October 12 to October 13, and on November 1., all except the last one of one or more days' duration. They seemed to occur spontaneously; once, however, the patient believed that fright was the cause of the attack. During the first hours of the paroxysms she felt uneasy, suffered from headache and cordial pains, but later on she seemed to be rather unaffected; she did not lose consciousness during any of these paroxysms. In the course of the paroxysms the ictus was observed to be considerably more intense, and strong pulsations were seen in the second, third, and fourth left-hand intercostal spaces. The blood pressure during paroxysms remained at the same level as in the free intervals or 110 to 115 systolic, and 80 diastolic (auscultation method).

The patient was discharged for further attendance in her home on November 4. 1921.

In the connection indicated by the title of this report, it is merely the action of the heart during the paroxysms that is of interest, but the action of the heart in the intervals, however, presents such unique conditions that they will be dealt with in another connection.

During the first day of the paroxysm which lasted from July 25 till the 27th, an electrocardiogram was taken (Fig. 1) showing an unmistakable auricular flutter with ventricular response on each auricular wave. All ventricular complexes have the outlines typical for this patient, and show nothing abnormal. Some 24 hours after the recording of this Ekg. a set of curves were taken, all showing the same fea-

tures as those reproduced (Fig. 2). Apparently the flutter with ventricular response 1:1 is still the cause of the high rate which, as on the day before, is at 190—200. The ventricular complexes have now, however, quite different features to those on the preceding day. In lead I, where the auricular waves are the smallest, as seen from other records, they appear in their most unmixed form. In both the other leads, with their more conspicuous signs of auricular activity, the curve assumes a more bizarre shape, out of which, nevertheless, a ventricular part of the right ventricular type can be deciphered with certainty, a change of type which must be caused by an obstacle to the spreading of the contraction impulse within the left ventricle. The Ekg. maintained its features during the whole time of about 1½ hours the observations on the patient were continued, and it appears again in the same shape when the patient was subjected to observation on October 13 during a paroxysm of long duration (Fig. 3).

In an Ekg. taken 5 hours later than Fig. 2 the ventricular complexes have regained their usual shape, the ventricular frequency being reduced through an a-v block 2:1 and 3:1, although the flutter continues (Fig. 4). On repeated occasions it was attempted to stop the paroxysms through vagal pressure but without visible effect, even in simultaneous electrocardiograms.

It may be concluded from the foregoing, that there exists here a functional defectivity with definite localisation within the left-side bundle branch system, which is not considerable enough to cause a complete and always visible block, but only arises at some period when the conduction-power is extremely exhausted.

My second case is also a patient with seemingly auricular flutter as the cause of paroxysmal tachycardia.

Case 2: O. F., pharmaceutical student, age 21. Congenital valvular affection. Since the age of 10 he has recollections of paroxysms of tachycardia, especially during slight infections (angina tonsillaris and others). He had scarlet fever in 1913. In 1918 confined to bed 3 weeks with uncomplicated influenza epidemica. During his school-days no symptoms of serious cardiac incomensation; could take part in games as his school companions. A few times a year he suffered from paroxysms of tachycardia beginning without obvious cause, usually continuing 15 minutes to one hour but sometimes a little longer and ceasing abruptly. He had himself observed that the

paroxysms could be brought to an end by his swallowing a glass of water or sometimes by merely rising from a recumbent posture to take the glass. His last attack was of very long duration; it commenced on October 27 and lasted till November 21, 1921. During this time he remained at home, partially in bed, in a provincial town till November 14, on which date he made the journey to Stockholm and was able to walk the one-kilometer distances to and from the respective railway stations. At the commencement of the paroxysm in question he felt oppressed for some minutes, but later on did not feel particularly uncomfortable except in a certain degree from insomnia. The end of the paroxysm brought, however, a sudden sensation of relief. He was admitted to the 1:st Medical Clinic of the Serafimerlasarettet on November 15, 1921.

The following may be noted from the physical examination, viz: —.

General condition good. No cyanosis or oedema. Slight dyspnea when moving about in bed.

Heart: The entire precordium and the upper part of the epigastrium makes small pulsations with the measure of the heart-action. No distinct ictus. The heart-action is best felt to the left in the epigastric angle. Considerable enlargement to the right. The orthodiagraphical heart limits to the left 8 cm., and to the right 5.5 cm. from the midsternal line. A systolic murmur heard over the whole heart, loudest over the tricuspid ostium. The pulse faint and soft with frequency of 200. Blood pressure 88/70. The liver barely palpable beneath the ribs. Nothing pathological from other organs.

Thus the patient was admitted to the hospital in the course of a persistent paroxysm of tachycardia during which I had repeated opportunities to take electrocardiograms. The outlines of the curves remained constant until the paroxysm ceased, and are reproduced in Fig. 5.

In lead I, the curve looks very strange, differing widely from curves usually seen as also from the features of the patient's ordinary curve in the same lead. The two other leads, however, show more characteristic types of levocardiograms. The ventricular frequency on the different examinations is between 150 and 160. To decipher the action of the auricles seems very difficult, but the information gained from my first case, described in the foregoing, makes one suspect that in this curve also there is concealed an auricular flutter, and on further examination of the outlines of the curve signs of an auricular action with twice the ventricular frequency are discovered: regarding its frequency most probably a flutter. The first flutter-wave has its initiation about 0.06 second before the initiation of the ventricular complex, and its well-defined summit lies immediately before this; the second is absorbed in T,

and has its summit just before the decrease of this summation-wave which now and then (for example, in Fig. 5) is marked through a double summit of the wave. To verify that this was the case, polygraphic records were taken on more occasions, both with ink-polygraph and together with electrocardiograms. Fig. 6 is given here as a specimen of such curves.

In the records from the jugular vein there occur with constant intervals two principal summits, of which the most prominent is evidently caused through a summation of *c* and *a*, and the second through *a* and *v*. The summits in the radial curve are in consequence of the high frequency of the heart-action rather badly marked. The curves referred to seem to me most probably to show, that the ventricular tachycardia is connected with an auricular flutter with double its frequency, which thus reaches about 310.

On November 11 attempts were made to stop the tachycardia through vagal pressure. No effect whatever was observed in simultaneous electrocardiographical records. Some hours afterwards, however, the paroxysm ceased spontaneously.

After the paroxysm had passed the electrocardiogram of the normal form for this patient reappears; differing considerably, as will be noticed from Fig. 7, from that occurring during the paroxysm. The heart-action is now as before absolutely regular with a frequency nearly one-half of that during the paroxysm. The auricular summit as well as the *a* — *vs* interval shows nothing positively pathological. The ventricular complex, on the other hand, shows the changes characteristic for right-side bundle branch block. It is in lead I. initiated with an unusual double oscillation followed by a well defined positive summit, and is ended by a rather negative T-wave. In the two other leads the curve is more purely of levocardio-gram type, and the double oscillation from lead I. is partly absorbed in the deep negative oscillation of the curve. The time from the beginning of the double oscillation to the end of R, resp. S, is about 0.15 second.

The patient, therefore, is already during ordinary conditions subject to a block in the right-side arborisations of the ventricular bundle branch system. In the paroxysms of tachycardia the curve, however, considerably changes its form. A part of this change is evidently caused through summation of ventricular and auricular complexes, but although the features

of the flutter waves in this case are not known the changes of the outlines of the curve, especially in lead I., are so prominent that they cannot be explained solely as an effect of such a summation of flutter waves, particularly as the latter ought to be very small considering the slight difference in their size in lead II. and lead III. It is very difficult to decide with certainty what is the manifestation of ventricular activity in this bizarre curve, seeing that nothing can be averred with absolute certitude except that the line marked R^1 is of ventricular origin. A presumable ventricular curve might be arrived at through construction, but the features of the isolated flutter waves not being known, the results from such an attempt seem to me not sufficiently exact for drawing more far-reaching conclusions.

In any case, it seems to me sufficiently proved, that this patient during the paroxysm of tachycardia had a change in the outlines of the ventricular curve. The latter assumes constantly the features of a levocardiogram by block on the right-side bundle branch, and the change of the outlines must be caused by an increase of the blockage within the right-side bundle branch.

The following case is the one that first came under my observation, but, as the others offer less complex conditions, I have thought it more instructive to report them in the order used here. I shall later touch upon certain doubtful features which intrude in the interpretation of this case.

Case 3: I. C., instrument maker, 42 years old. Nothing of special interest in the family history. He had morbilli at 12 years of age. After an acute otitis in childhood he now and then suffered from secretion from his right ear. Exempted from military service on account of deafness. Nothing abnormal with the heart at the examination then made. Had suffered from shortness of breath since 3 or 4 years. Was confined to bed in December 1918 for four weeks with influenza epidemica; since that time increased dyspnea.

In September 1920 at hard work in his allotment garden he was suddenly seized with palpitation of the heart with giddiness, weakness and vomiting. He could hardly walk home by himself. Alternatingly frequent and slow heart action with subjective cardiac symptoms during the following 10 hours. He had five more paroxysms of that kind during September and October. In November he was sent to a hospital, an ulcer of the stomach being suspected: no objective symptoms of this. During his stay at the hospital he had a paroxysm of tachycardia lasting 14 hours, the pulse counted to be about 200. During the following months he had repeated paroxysms

lasting some hours and followed by pains radiating from the epigastrium towards the dorsal region. He usually vomited $1\frac{1}{2}$ —2 hours after the commencement of the paroxysm, and he had observed that the quantity of urine diminished during the attacks. Oedemas were never observed.

The patient was admitted to the 1st Medical Clinic on March 10, 1921.

Notes of the condition: no apparent cyanosis or dyspnea while in bed.

Heart: extensive pulsations of the whole precordial region synchronous with the heart. The apex-beat in the fifth intercostal space $\frac{1}{2}$ inch within the mamillar line, rather weak. The limits of the heart-dullness extended 9 cm. to the left and 3.5 cm. to the right of the midsternal line. At the apex and over the left of the heart was heard a protracted, rather harsh systolic murmur, decreasing in strength towards the base and not clearly distinguishable over the pulmonary artery or aorta. The second sound over the pulmonary artery accentuated. Blood pressure 120/80. The liver palpable one inch beneath the ribs, its edge even. No signs of disease in the lungs or the stomach. A perforation in the right tympanic membrane, a cicatrix in the left. The reflexes show nothing particular.

On different occasions during his stay in the hospital extrasystoles were clinically observed.

On March 20 he had a paroxysm of tachycardia lasting 20 minutes. On the day following he had a fresh paroxysm clinically watched, during which the heart-rate was counted to 130—160. During this paroxysm there were observed vigorous pulsation over the heart from the 4th intercostal space to the epigastrium, the lower part of sternum following the pulsations. The heart-dullness now extended to the left 11 cm., and to the right 4 cm. from the midsternal line. The murmur was not clearly perceptible. The action of the heart at first was observed to be perfectly regular; later an irregularity of uncertain type was noticed. The general condition was hardly influenced. Probably there was a slight cyanosis but no dyspnea. The blood pressure was 95/75.

Half an hour later appeared a rather abrupt decrease of the pulse-rate to 80 with »each 3rd to each 6th beat an extrasystole»; sometimes long pauses between two beats during which no »extrasystole» could be noticed. The patient was raised in bed for examination of the lungs on which action the pulse-rate increased to 140. After another 15 minutes it fell to 76. The blood pressure now after the paroxysm was 115/80 with some beats heard up to 135 mm. After the paroxysm, trace of albumen was found in the urine and in the sediment some hyaline casts.

On the following days there were repeated slight paroxysms. The blood pressure on different examinations varied between 95/70 and 110/70.

At 2 p. m. on April 11 the patient, while lying in bed and speaking to visiting relatives, suddenly collapsed, got ashy pale and perspired. He had no cramps, and was dead when the physician arrived in a few minutes.

From the findings at the autopsy may be related:

Heart: weight 530 grammes. On the front side of the left ventricle were seen some small, hard, light-yellow spots; the other part of the pericard without remarks. The heart felt firm, of usual consistence, but on the front side of the left ventricle near the apex there was a softer and more flimsy part of penny-size extent. On incision here a hard, light-yellow part some 2 cm. in section was found in the myocard, the basal side of the part having a cyanotic, softer zone with here and there small fibrous ciccatrices within it. There were numerous fibrous ciccatrices, in size from a pin-head to a hemp seed, in the ventricular musculature, especially within the left ventricle. The left ventricle was considerably hypertrophied with a 15 mm. thick muscular wall. The wall of the right ventricle measured about 8 mm., and the left auricular wall about 2 mm. and perceptibly more than the right one. The mitral ostium was funnel-shaped and much diminished, hardly admitting one finger. The valves were throughout thickened and calcareously hard, their edges grown together. The cordae tendineae were shortened and unusually thick. At the base of the auricular side of the valves the surface was rugged and rough, calcareously hard, and in some places rather deeply ulcerated. No thrombes.

The border of the aortic valves was slightly thickened. The remaining part of the endocard was not diseased. The aorta and the coronary arteries as far as they could be opened with scissors showed no signs of disease.

The smaller bronchiae contained a muddy, greyish secretion. The spleen weighed 220 gr.; was hard, firm and cyanotic. The liver weighed 1,600 gr.; showed no clear design. The kidneys showed a slight stasis but no other signs of disease.

Pathological anatomical diagnosis: *Schlerosis valvulae mitralis. Myomalacia cordis. Bronchitis. Stasis organum.*

The first electrocardiograms of this patient were taken on March 15 (Fig. 8) and show a perfectly regular heart action with frequency between 80 and 90. The P-R-interval lies at the upper limit of the normal. There is a right ventricular preponderance.

On March 22 I had an opportunity to examine the patient during a paroxysm of tachycardia. When he arrived for examination, I myself was not aware that he had a paroxysm. The patient himself felt in no way uneasy, and moved about without assistance from his bed to the examination chair. The electrocardiogram, however, recorded the very remarkable changes seen in Fig. 9—12. From the changes thus observed during the examination I believed that there was serious and immediate danger for the life of the patient. In consequence

I exposed quickly the four plates I had in the case at the time, without spending any time on the standardization, and had the patient, who throughout did not feel anything out-of-the-way except frequent spells of palpitation, assisted into bed. An immediately made percussion and auscultation gave essentially the same results as described above from the paroxysm on March 21.

The curves obtained show an undulation commonly almost regular, yet in Fig. 10 repeatedly changing feature, and completely differing from the usual form of the electrocardiogram. The curves remind in many ways of those obtained in animal experiments on ventricular fibrillation before complete fibrillation is established. The frequency of the undulations varies considerably just as the common aspect of the curve; it is at lowest about 180, and at highest about 240. The form of the curve, when it remains stable, is nearly identical with the cardiograms of a case recently published by Robinson and Herrmann (*Heart*, vol. VIII, p. 59, case IV) (5).

The cause of this singular curve I at first believed to be a ventricular automaty of a kind similar to auricular flutter and fibrillation. Regarded together with examples of ventricular fibrillation published, and considering the sudden death of the patient, this at first seemed to be the only acceptable explanation. When I subsequently had had an opportunity to observe the above described cases 2 and 3 it appeared to me, however possible to explain this case along the above mentioned lines. Undeniably the curves show great resemblance to lead I, in case 2 where the cause, auricular flutter combined with bundle branch block, is undoubted.

Except in certain parts of Fig. 10 the outlines of the curve have an evident disposition to remain constant, and when it holds its regular form there occurs in quite regular places small summits, which with the greatest probability are caused by the action of the auricles. The intervals between these summits are so regular, and the outlines of the curve are of a shape that makes the presence of auricular flutter very likely. The difficulty of deciphering a summation curve with two unknown components is mentioned above. In the place where the conditions seem to be most simple I have, however, tentatively drawn out the waves of the presumed flutter (Fig. 10).

If such an auricular flutter is the cause of the action, there

must be considerable disturbances in the function of the ventricular conduction system, disturbances in which particularly, to judge from the direction of the quicker movements of the string (upwards in lead III.), the left bundle or its arborisations are interested. The fact that the ventricular curve looks like a dextrocardiogram, whereas the serious myocardial changes were to be found within the left ventricular wall, seems to support my conception of the curve as being caused by defective conduction and not by ventricular automaty. The degree of defective conduction must also be varying, and very likely there is also a change in the localisation in such a way, that an exhaustion (presumably in connection with changes in the refractory period as in auricular fibrillation) also appears in other foci, which causes the changes in the outlines of the curve. The possibility that the entire heart-action changes its character during the irregular phases in Fig. 10 must be considered, but probably the auricular flutter continues also during these periods although absorbed in the altered ventricular curve.

My explanation of this peculiar curve may thus be summarized as follows: the cause of the abnormally frequent heart-action is presumably an auricular flutter, or auricular tachycardia of another kind, and the bizarre outlines of the curve are caused by auricular complexes summed up to abnormal ventricular complexes of dextrocardiogram type, arisen through defective conduction within the left bundle branch arborisations; changes in the conduction power of the bundle branches are causing the alternation of the form of the curve.

The three cases described above — with the reservation made in respect to case 3 — exemplify thus temporary occurrence of a constant aberration in the ventricular curve, in agreement with what I have written in the discussion on page 387 as presumable in incomplete block of the first stage within the ventricular arborisations.

The best case for explanatory purposes of this group (case 1) shows that analogous conditions exist in different parts of the conduction system. Since the conduction of the impulses within the ventricles with a frequency of 190 per minute has proceeded there a certain length of time, there appears a block within the left side bundle branches, and when the impulses have proceeded with the same frequency between the auricles

and the Δ is ± 0.05 sec. or more. The Δ is not complete during the entire attack. At the end of the attack the frequency of the ventricular contraction is once more normal. These conditions seem to indicate that there is a localized deficiency of conductivity, partly as a result of myocardial exhaustion, and that it must also be a temporary deficiency with definite localization.

In my second case the condition seems similar to the first one, although here it is only the question of an increase of perpetually visible Δ during a period of increased ventricular frequency, seemingly depending on an auricular flutter, which, without alteration in the atrioventricular conduction, is going on for weeks; a circumstance still more clearly indicating a special failure of the conductivity in a localized part of the ventricular conduction system.

The third case presents apparently quite unique conditions, and the obtained curves are so complicated that their explanation is especially difficult. The probability, that there is at hand an abnormal ventricular automaty with a retrograde conduction of impulses to the auricles, has already been pointed out. There exists, nevertheless, such apparent analogies between this case and the two others of this group that I have not hesitated to describe them together for purposes of comparison.¹ At certain moments the aberrant complexes continually change their features, a circumstance which most likely, however, depends on multiple obstacles to the conduction acting alternately. The pathological changes discovered at the autopsy seem to support such an assumption, although the microscopical assignment, that one or more of them concern the conduction system seems of little value (on account of the multitude of lesions) for the interpretation of the case. That the mechanism of the heart, exemplified in the electrocardiograms, comes next to the ventricular fibrillation, and that such a complete fibrillation caused the sudden death of the patient seems very probable. It is especially remarkable that the disseminated myocordial lesions between the paroxysms cannot be traced in the electrocardiogram of this patient which, although the

¹ Another reason for this is that I wish to advance the possibility of the explanation proffered here against the one put forward by Robinson and Herrmann in a similar case (l. c.)

left ventricle at the autopsy seems to be mostly hypertrophic, indicates a right preponderance and no signs of bundle branch block.

Part II. Incomplete blocks of the second stage.

(Corresponding to "dropped beats").

Of this group I have only studied one case of my own which, however, exemplifies all varieties of ventricular complexes possible to meet with in this stage of arborisation block.

Case 4. I. Ö., girl, 12 years old. Nothing of special interest in the family history. Had morbilli as an infant. Fell ill with erythema nodosum at 5 years of age; at this time diagnosed by the physician as *vitium cordis*. At the age of 8 and 9 she was confined during two winters to bed for some two weeks each time with bronchitis. At school she was short of breath and troubled with palpitation; did not take part in gymnastics for this reason. Had never suffered from very severe incompensation of the heart.

At Christmas-time in 1920 she one morning while lying in bed playing with some coins lost consciousness for some 10 minutes without forewarning, and her face and arms were seized with cramp. No further symptoms during medication with digitalis lasting some weeks. At Easter 1921 she collapsed twice in the same day, and was on this account admitted to the Hind Medical Clinic of the Serafimerlasarettet on March 23, 1921.

From the physical examinations during the stay in the hospital, continued in two periods, with a discharge between May 18 and June 6, to July 21, 1921, the following data are gathered.

Heart: the limits of the heart-dullness reach 8 cm. to the left, and 3 cm. to the right of the midsternal line. Orthodiagram on June 29 shows the limits of the heart 7 cm. to the left and 3.5 cm. to the right with a thorax diameter of 20.5 cm. — At the apex is heard a reduplication of the first sound with the latter part accentuated, at the base to the left of the sternum a systolic murmur. The second pulmonary sound is accentuated. The blood pressure 120/80 mm. Hg.

Lungs, stomach and urine show no signs of disease, neither are there any signs of organic nervous disease.

During all her time in the hospital there was observed in this patient frequent auricular extrasystoles, showing an evident disposition to alternate with normal contractions in quite a regular way, as it is seen in Figs. 13 and 14; on other occasions the extrasystoles occur more isolated. Yet they occur always on a rather constant time after the initiation of the

preceding ventricular contraction, in such a way that their auricular component never is recorded completely isolated from the T-wave of the preceding complex. Although from this cause the features of the extrasystolic P-wave cannot be studied in detail, it is evident from what can be readily observed, that the extrasystolic P has outlines differing rather much from those of the normal P-waves of the case: according to experiments by Lewis (3) their starting point thus might not be found in the immediate neighbourhood of the sinus node.

The ventricular complexes belonging to the extrasystoles are usually of an aberrant shape; as one of the only occasionally observed exceptions from this rule may be pointed out the 4th complex in Fig. 13. Chiefly, however, there are seen two rather constant types of aberrant complexes who in periods of frequent extrasystoles show an evident disposition to alternate in the way illustrated in Fig. 13 and lead I. of Fig. 14. There is no sure difference in time between the preceding normal complex and the P-waves of the extrasystoles of either type. On the other hand, there is a very conspicuous difference concerning the P—Q-intervals. In the normal complexes the P—Q-interval is constantly 0.125 sec., but in the aberrant ones it is of varying length. In the type marked »D» (Fig. 13) the a—v conduction time seems to be nearly the same as in normal complexes — exact measurements are not possible as the extrasystolic P is never seen isolated — whereas in the other type of aberration (»L») it always is definitely and at least 0.05 sec. longer. This circumstance makes possible the identification of the more bizarre ventricular complexes in lead III with their more simple corresponding complexes in leads I. and II. Thus, as the conduction time is constant and relatively short in all normal complexes and is not definitely longer in the extrasystoles of the type »D» but merely prolonged, when extrasystoles of the type »L» occur with the same conditions, the atrio ventricular conduction ought to be unaffected and the apparent prolongation, which is met with in the »L»-complexes, have its cause localized distally from the real atrio-ventricular bundle within the ventricles.

As to the mentioned two types of aberrant ventricular complexes they own the characteristics of such ones arisen through failure of the conduction within the ventricular arborisations. The length of time of the initial part of the aberrant com-

plexes, corresponding to the spread of the impulse, is augmented above the limits of the normal and several times longer than in the normal complexes of this patient, and the T-summit, moreover, has a potential opposite to the essential part of the initial phase. They thus possess those characteristics which Lewis 7), Carter 8), and others have shown as belonging to ventricular complexes when the conductivity in the bundle branch arborisations is disturbed, and no doubt these complexes are set up by an obstacle within the ventricular conduction system for the spreading of the impulse arriving from the auricles. This obstacle, however, is not a complete one, but only comes forth when the conduction system of the ventricles has had an insufficient time to recover after the conduction of the preceding impulse.

For the explanation of both types of aberrant complexes chiefly occurring, it must be presumed that an incomplete block exists within two ramifications, if only within one ventricle or in the two main branches seems very difficult to decide with certainty, but with regard to the outlines of the complexes, especially in lead III, I consider the last assumption to be the more probable.

The mechanism, at times with frequent, regularly occurring extrasystoles, should then work in the following manner, schematically illustrated in Fig. 13. After a contraction impulse normally spread along both bundles (1) there occurs an auricular extrasystole (2) very soon after the end of the refractory period. The conductivity within the bundle arborisations of one of the ventricles, say the left, is at this instant not yet completely regained, and for this reason the impulse spreads more quickly to the opposite ventricle (D) and reaches the other by indirect means through the muscle. During the relatively long time till the next normal impulse (3) — the extrasystoles being followed by a relatively long pause that usually is not completely compensatory — the conductivity has time for complete restitution, so that the result is a normal contraction. The next impulse (4) is an extrasystole, and occurs once more before completely restituted conductivity, but it takes the way to the opposite ventricle (S), because resistance to the conduction is now the least in that bundle branch which has only conducted one impulse while the other has conducted two. If the blockage should not concern both of the main

branches, but only a part of one of them, the injury even in that case would set up the same kind of mechanism, localized to a point of bifurcation.

If this explanation is correct, the cause of the condition must be assumed to be blocks in both bundle branches, possibly within a common vulneration where they run close to one another.

With exception of the above mentioned two, perfectly developed types of aberrant complexes, the records from this patient at different times show an entire pattern card of one-might-say rudimentary aberrant complexes caused by a closer simultaneity of the contractions of both ventricles. As examples of this may be mentioned the second complex in Fig. 13, besides which several minor variations in the outlines are seen in the last two lines of Fig. 14 and in Fig. 15.

The records from this case seem to me to form a clinical pendant to those which Wilson and Herrmann (10) reproduce in recently published experiments on animals.

In consequence of the statements made in the discussion (page 4 and 5) concerning incomplete blocks of the second stage within the ventricular arborisations, and especially at places of bifurcation, this case as well as the cases of Lewis, as it seems to me, ought to be interpreted in the way attempted here. In my case the incomplete block appears to be a constant phenomenon, keeping the same character during four months of watching, indifferent against therapeutics — different hearttonics together with potassium iodide and mercury having been administered for resolute purpose.¹

Observations on auricular flutter as the cause of ventricular tachycardia.

It is of special interest to note at which conditions the auricular flutter occurs in these cases as the cause of paroxysmal tachycardia which, as seen in particular in case 2, differs on

¹ On Sept. 11, 1922 the patient visited me and I had an opportunity to take a new set of curves. They all show on the whole the same conditions as those reproduced, even the regularity of the extrasystoles, and the varying of the aberrant complexes as in Fig. 13 was established on repeated occasions. Yet as a whole the heart action was more regular than a year ago, and S-T-complexes of slightly changed aspect prevailing at times of irregular extrasystoles. — An X-Ray examination revealed no costal ribs. There were even found some calcareous spots in the lungs and rather enlarged glands in the radix pulmonum.

certain points from paroxysmal tachycardia as it usually occurs. In the cases 2 and 3 it was repeatedly attempted to influence the mechanism of the heart by means of vagal pressure, from which, however, no immediate result could be traced on any occasion even in simultaneous electrocardiograms. This persistence of the tachycardia in progress — which I have also found in other cases of paroxysmal tachycardia of the same origin — ought possibly to be ascribed to the circumstance that an auricular flutter is the base of the tachycardia. One of the patients (case 2) was able to relate, however, that he formerly could stop his paroxysms by swallowing, and that they had even ceased immediately upon his rising from a recumbent position to take a glass of water. It is probable that there was not auricular flutter in these former paroxysms. The anamnestic paroxysms in case 1 had not always the type with a sudden stop, which is usually considered to indicate a real paroxysmal tachycardia. The patient insisted that the accelerated heart-action often came to an end by degrees, and her statement was confirmed, inasmuch as the ventricular frequency at first was reduced through an incomplete atrio-ventricular block which lowered the ventricular action to about 90, whereas in this patient the usual frequency was about 40. The auricular flutter is observed to continue for several days after the appearance of this block. The sudden stop, therefore, most likely exists although the ventricular frequency is reduced by steps, and the stop in consequence is less palpable to the patient. The »extrasystoles» and dropped beats, mentioned in the clinical report of a paroxysm in case 3 (p. 395) and observed at the end of the paroxysm, are possibly caused by a similar mechanism of the heart.

The experiences from these three patients with paroxysms of tachycardia, which one would be inclined to believe as followed by a very considerable failure of the circulation to judge by the features of the electrocardiograms, show that the patients as often is the case in paroxysmal tachycardia have been strikingly little disturbed by the abnormal heart-action. More palpable subjective trouble from the violent palpitation has occurred only during the first hours of a paroxysm: later on the patients have usually not had any trouble of note. The circulation also has been less influenced than could be expected. No dyspnea while reposing in bed has been met with, the

blood pressure has not been reduced very much during the paroxysms, and no signs of any evident stasis could be observed except in case 3, where there was a reduction of the blood pressure of 20 mm. in one of the serious paroxysms, the quantity of urine being also diminished in conjunction with a slight albuminuria. This patient, moreover, could move about rather freely during the paroxysms, and it will be noted that upon the examination, when the curves 12—15 were obtained, the patient easily walked across the room to the examination chair. The patient in case 2, whose blood pressure during the paroxysm is also rather low, had been walking kilometer-long distances while the paroxysm was on. In this respect, consequently, these paroxysms with failure of the intraventricular conduction are not much different from other paroxysms of tachycardia.

A prognostical estimation of the incomplete or temporary bundle branch blocks described here is, of course, still impossible, because in all the mentioned cases the pathological condition which is of interest in this connection did not occur as the one injury of the heart, and I have unfortunately not yet had the opportunity to repeat the examination of the surviving patients, except in case 4 (see page 403), in order to ascertain, if a complete bundle branch block has developed out of the incomplete one. At the repeated examination of the said case, a year and a half after the first observation, the condition remained nearly the same as on the first occasion.

Summary.

The presumable mechanism of the heart in incomplete bundle branch block and changes in the electrocardiogram on these conditions are discussed.

As a conclusion from our knowledge about incomplete atrio-ventricular blocks and the action of the ventricular conduction system follows:

1. That an incomplete arborisation block of the 1st stage (corresponding to simply prolonged conduction time) ought to occur as a temporary and then constant aberration.
2. That an incomplete arborisation block of the 2nd stage (corresponding to »dropped beats») ought to set up aberrant ventricular complexes varying from such of nearly normal

aspect to such of the type caused by a complete block at the point injured. — Blocks of this stage concerning a bifurcation ought to dispose to an alternation between two opposite types of aberrant complexes.

For the illustration of blocks of the 1st stage three cases are reported of paroxysmal tachycardia caused by auricular flutter (the last case yet doubtful in this respect).

The blocks of the 2nd stage are exemplified by a case where frequent, often regularly occurring auricular extrasystoles are followed by aberrant ventricular complexes with an evident disposition to alternation between two greatly differing types. The heart-action described in this case has remained rather the same for more than a year and a half.

Concerning the cases of paroxysmal tachycardia caused by flutter they are, as far as my experience extends, unaffected by vagal pressure. It is recorded in one of the cases how the ventricular frequency was reduced towards the end of the paroxysm of tachycardia by an incomplete atrioventricular block.

Bibliography.

1. LEWIS, TH., Paroxysmal tachycardia, the result of ectopic impulse formation. *Heart* I, 1909—1910, page 262.
2. LEWIS, TH., Observations upon disorders of the heart's action. *Heart* III, 1911—1912, page 279.
3. LEWIS, TH., Galvanometric curves yielded by cardiac beats generated in various areas of the auricular musculature. The pacemaker of the heart. *Heart* II, 1910—1911, p. 23.
4. ROSENTHAL, L. B., Report of a case demonstrating pulsus alternans blocked auricular extrasystoles, and aberrant ventricular electric complexes. *Am. Journal of the Med. Sciences* CXLII, 1911, p. 788.
5. WHITE, P. D. and STEVENS, H. W., Ventricular response to auricular premature beats and to auricular flutter. *Archives of Internal Medicine* XVI, 1916, p. 712.
6. LEWIS, TH., The mechanism and Graphic registration of the heart beat. London, Shaw & Sons, 1920.
7. LEWIS, TH., The spread of the excitory process in the vertebrate heart. *Phil. Trans. Royal Soc. CCVII B* 1916 p. 221.
8. CARTER, E. P., Clinical observations on defective conduction in the branches of the auriculoventricular bundle. *Arch. of Int. Med.* XIII, 1914, p. 803
9. CARTER, E. P., Further observations on the aberrant electrocardiogram associated with sclerosis of the atrioventricular bundle branches and their terminal arborisations. *Arch. of Int. Med.* XXII, 1918, p. 331.
10. ROBINSON, G. C. and HERRMANN, G. R., Paroxysmal tachycardia of ventricular origin and its relation to coronary occlusion. *Heart* VIII, 1921, p. 59.
11. WILSON, F. R. and HERRMANN, G. R., An experimental study of incomplete bundle branch block and the refractory period of the heart of the dog. *Heart* VIII, 1921, p. 229.

Explanation to the plates.

At the commencement of the curves is recorded the response of the string to 1 millivolt. All times are given in $\frac{1}{5}$ seconds.

Fig. 1. Case 1: July 25 at 2 o'clock p. m. Auricular flutter. Ventricular response on each auricular wave. Frequency 195. The ventricular complexes of the form usual in this patient.

Fig. 2. Case 1: July 26 at 2 o'clock p. m. Auricular flutter with ventricular response 1:1 continuing. Left bundle branch block. Frequency 207.

Fig. 3. Case 1: Curve from paroxysm of flutter on October 13 showing the same as figure 5. Frequency 155.

Fig. 4. Case 1: July 26 at 7 o'clock p. m. Auricular flutter with frequency 220. Auriculo-ventricular block 2:1 and 3:1. The ventricular complexes have regained their normal form.

Fig. 5. Case 2: Ekg. from the period of tachycardia. The two presumed auricular waves in lead III. marked with 1 and 2. The asterisks marks the duplication of the T+P-summit.

Fig. 6. Case 2: Polygraphic curve showing the mentioned auricular waves in the jugular curve.

Fig. 7. Case 2: The usual Ekg. in this patient, showing the characteristics of a right bundle branch block and a rarely seen initial double oscillation in the ventricular complex.

Fig. 8. Case 3: The usual Ekg. in this patient, showing right ventricular preponderance.

Figs. 9—12. Case 3. Ekg:s from the paroxysm on March 22, given in the sequence they were obtained. For their interpretation reference is made to the text. In the middle curve of Fig. 10 is sketched the presumed auricular flutter.

Fig. 13. Case 4: Lead I: The second ventricular complex slightly aberrant. After the 5th ventricular complex, initiation of the regular alternation described on page 4. The eiphers on the diagram refer to intervals between auricular and ventricular complexes and the P—R interval. The diagram illustrates the presumed mechanism of the heart-action. The conduction in the main branch of the atrio-ventricular conduction system is unaffected. The usual schematical joint between auricular and ventricular diagrams is divided to illustrate the presumed way of the impulse.

Fig. 14. Case 4: In lead I. regularly occurring auricular extrasystoles regular alternation of three kinds of ventricular complexes. In lead II. most complexes quite normal. Three auricular extrasystoles, one with a slightly aberrant and two with quite aberrant ventricular complexes. In lead III. almost regular alternation as in lead I., the features of the different aberrant complexes slightly varying.

Fig. 15. Case 4: In lead I. is seen a frustraneous auricular extrasystole. The features of the aberrant ventricular complexes somewhat differing from those seen in other curves.

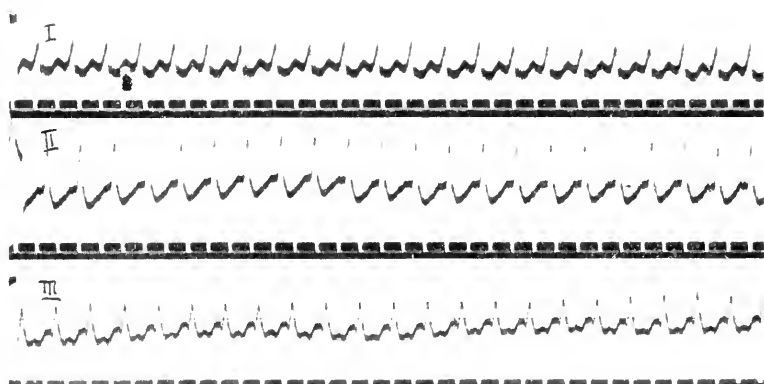


Fig. 1.

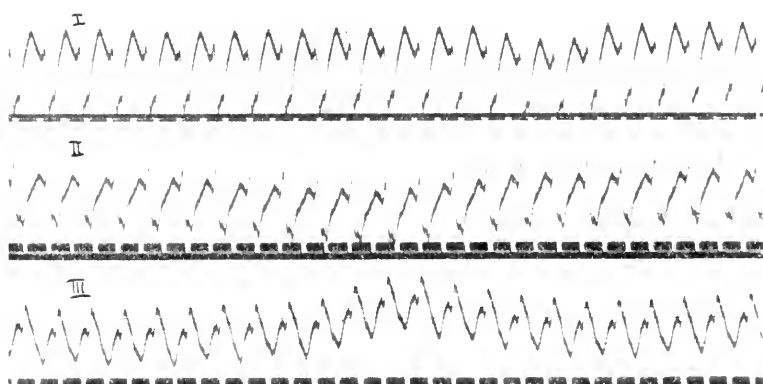


Fig. 2.

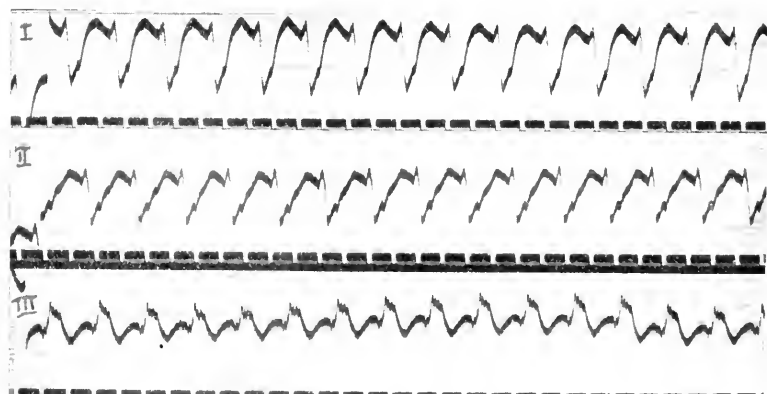


Fig. 3.

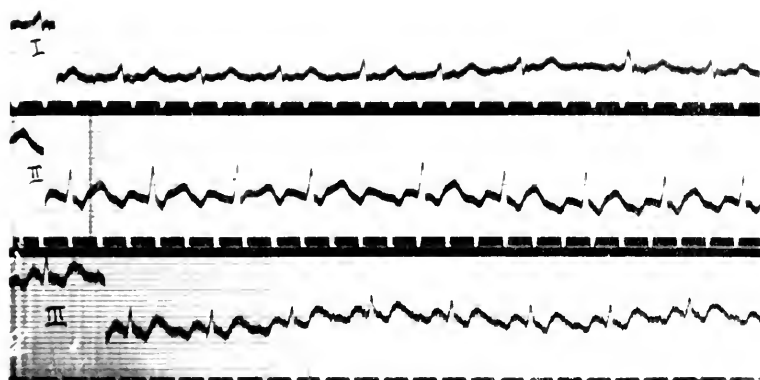


Fig. 4.

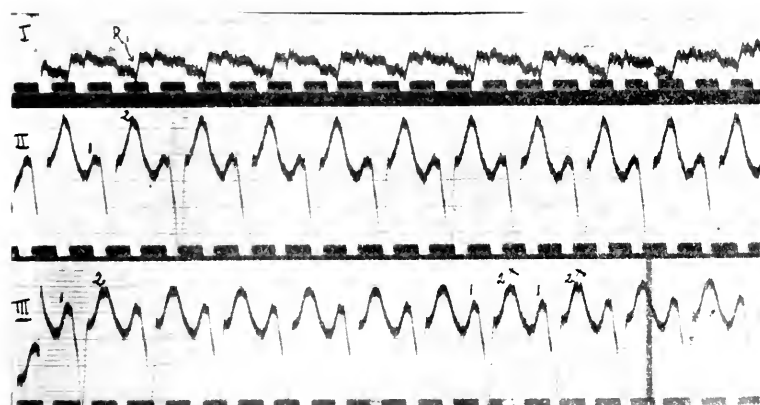


Fig. 5.

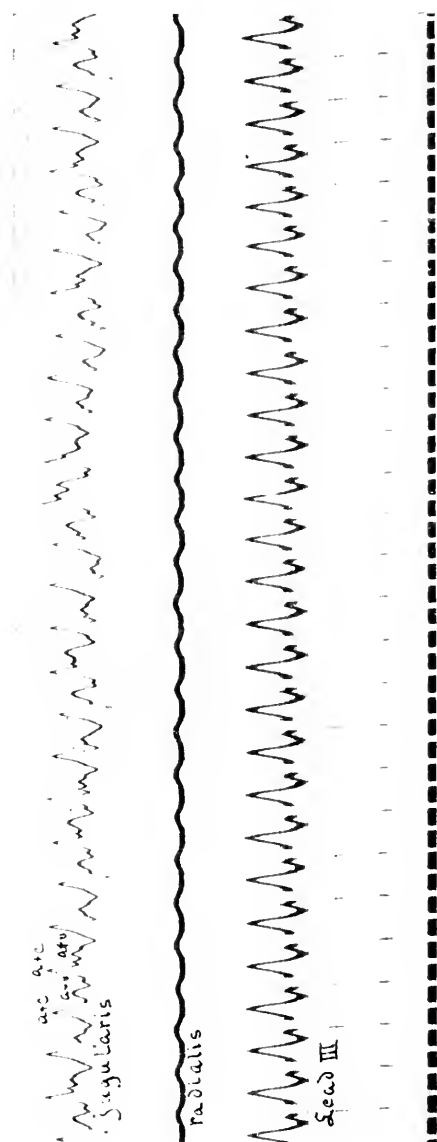


Fig. 6.

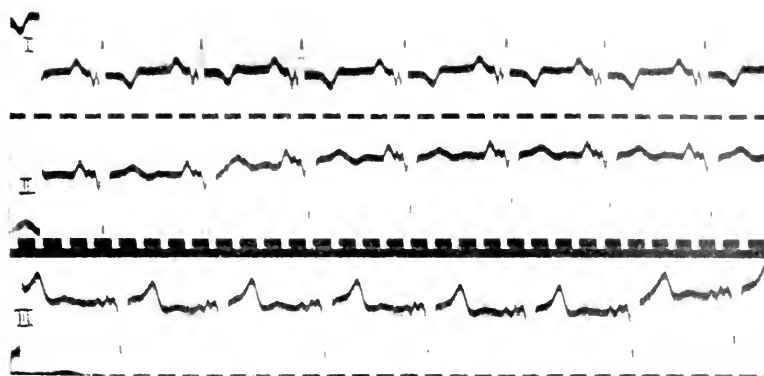


Fig. 7.

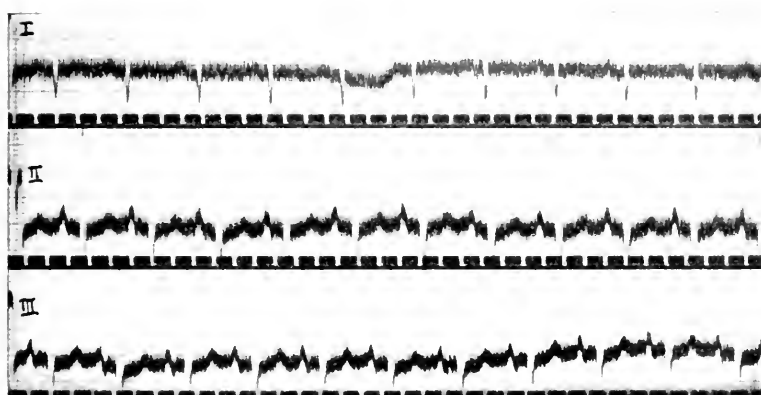


Fig. 8.

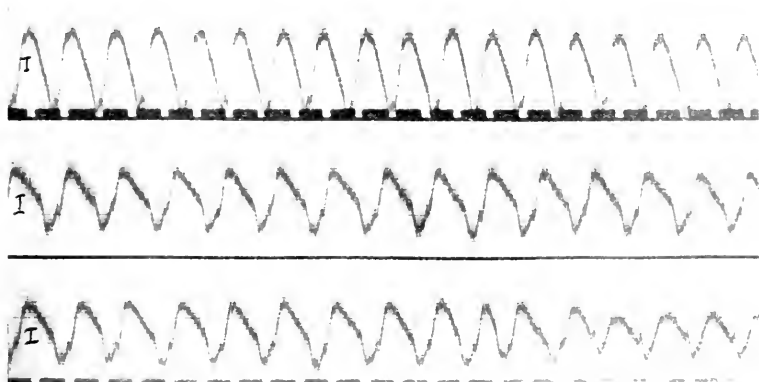


Fig. 9.

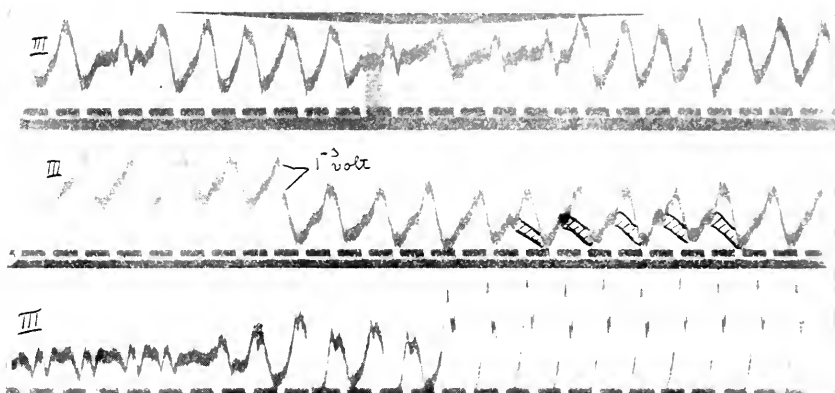


Fig. 10.

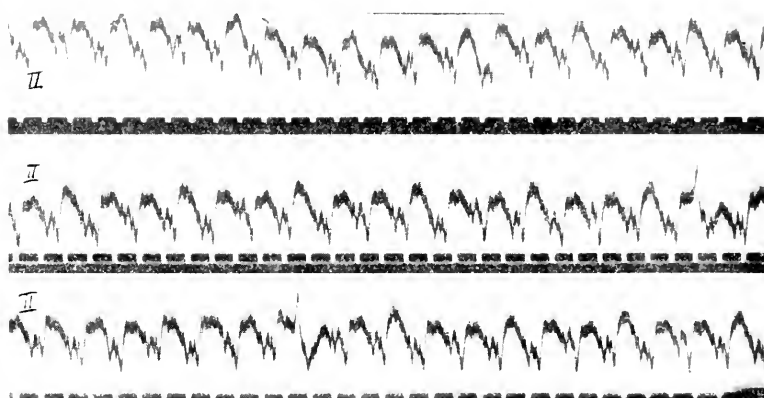


Fig. 11.

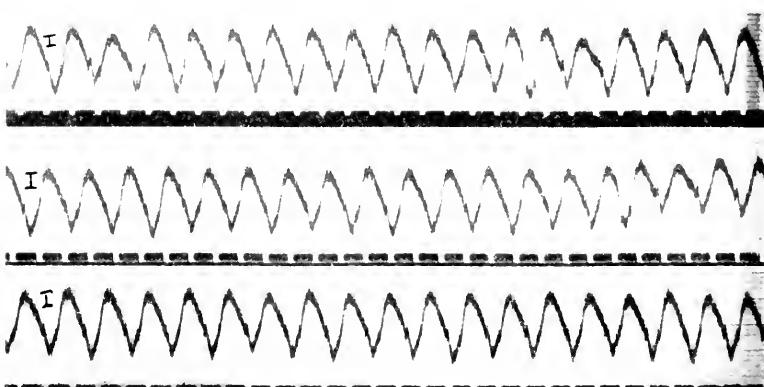


Fig. 12.

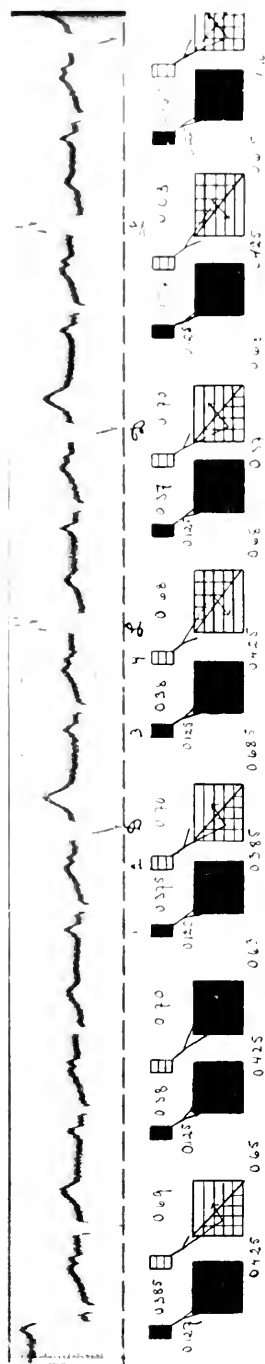


Fig. 13.

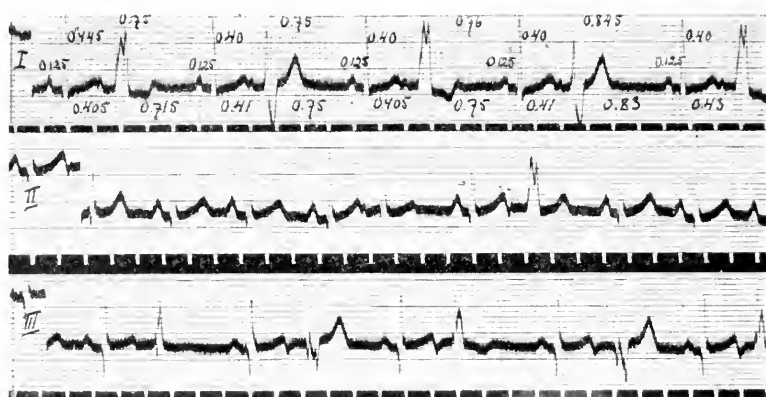


Fig. 14.

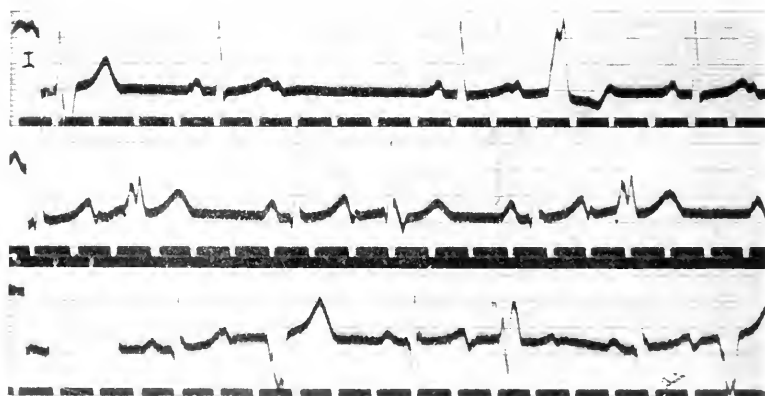


Fig. 15.

From the Medical Clinic of Serafimerlasarettet, Stockholm.
(Professor L. HOLMGREN).

Does Moss' Grouping of Human Blood with respect to Isoagglutinins apply also to Isohemolysins?

Introductory Observations

by

SIXTEN HESSER.

The classification of human blood first made by Jansky and Moss according to which all individuals can be divided into four well marked groups with respect to the agglutinability of their sera and the agglutinating potency of their red corpuscles has been fully confirmed and verified by subsequent investigators.

As for isohemolysins, it has been shown that they occur in a much smaller number of cases than do isoagglutinins. Moss, for example, states that he has found isoagglutinins in about 90 percent of all the cases investigated, isohemolysins only in 25 percent. It has further been demonstrated that hemolysis is invariably preceded by, or occurs simultaneously with, hemoagglutination, whereas hemoagglutination is often unaccompanied by hemolysis.

Proceeding from the recognized classification of human blood into four groups, I have made a number of experiments on hemolysis, my method being to mix a particular serum with cell suspension from each of the four groups. The sera used have always been fresh, that is, have always been operated with on the same day as they were obtained. This procedure

was adopted in view of the fact that hemolysins are very easily destroyed. The red corpuscles used were (1) fresh and (2) a few days old.

I had certain grounds for presuming that whilst *fresh* cells of human blood are much more easily agglutinated than hemolyzed as has been shown to be the case in experiments for obtaining antibodies against human blood corpuscles by the immunization of rabbits — the circumstances are different if the cells are not fresh. I found in fact that if the cell suspension is kept for a few days before commencing the hemolysis experiment, the cells will be much more susceptible to hemolytic antibodies. The cell suspension was prepared in the customary manner by defibrination and subsequent washing in a physiological solution of common salt.

In the majority of cases I made parallel experiments in two series: in the one series serum plus fresh cells, in the other serum plus old cells. The serum and cells having been carefully mixed, the samples were placed in a thermostat (37° C.) for half an hour, whereupon they were removed, centrifuged and read off for hemolysis and hemoagglutination. If agglutination was found to exist, agglutination titres were determined.

Four protocols of my experiments are subjoined:

Group I Serum.

		Hemolysis		Agglutination
		Fresh cells	Old cells	
Group	I cells	—	—	—
"	II	—	—	—
	III	—	—	—
	IV	—	—	—

Group II Serum.

		Hemolysis		Agglutination
		Fresh cells	Old cells	
Group	I cells	—	—	+
	II	—	—	—
	III	—	+	+
"	IV	—	—	—

Agglutination titre: for group I cells $\frac{1}{4}$.
 " III $\frac{1}{8}$.

Group III Serum.

Group	I cells	Hemolysis		Agglutination
		Fresh cells	Old cells	
	I	—	+	+
	II	+	+	+
	III	—	—	—
	IV	—	—	—

Agglutination titre: for group I cells $\frac{1}{4}$,
II $\frac{1}{64}$.

Group IV Serum.

Group	I cells	Hemolysis		Agglutination
		Fresh cells	Old cells	
	I	—	+	+
	II	—	+	+
	III	+	+	+
	IV	—	—	—

Agglutination titre: for group I cells $\frac{1}{2}$,
II $\frac{1}{16}$,
III $\frac{1}{32}$.

In a manner similar to the above I studied some forty sera from different individuals, both healthy and diseased. In these experiments I ascertained that, provided old erythrocytes are used, the hemolytic capacity of the sera is as common as its agglutinative capacity; that under similar conditions the hemolysis follows the same rules as the hemoagglutination and consequently that also with respect to *hemolysis* human blood can be classified into the same four groups as have previously been shown to exist in the case of hemoagglutination. Finally, my experiments have demonstrated that only highly agglutinative sera exhibit hemolysis in the case of fresh erythrocytes, and that this is the reason why hemolysins have been found by previous authors only in a comparatively small number of cases.

From the Almindeligt Hospital and De Gamles By,
Physicians Dr. Vogelius and Dr. Stein.

Investigations into the Prognostic Value of the Wassermann Reaction in Late Syphilitic Diseases.

by

TH. E. HESS THAYSEN.
(Denmark.)

I. Tabes dorsalis.

Sachs writes about the prognosis of tabes in Osler and Mc Crae's, »A System of Medicine» (Volume V. page 844) as follows: »The prognosis is either favourable or unfavourable, not so much according to the gravity of the symptoms, as it is proportionate to the general optimism or pessimism of the physician.» Even if these words are not to be taken literally, they give a good idea of how difficult it is to set up general standards for the determination of the prognosis of tabes from its clinical course. The rules which are given by different authors are often opposed to one another or there are so many exceptions that one is in doubt what the rule actually is.

In the last edition of his book: »Syphilis und Nervensystem» Nonne has investigated the prognosis in cerebro-spinal syphilis more thoroughly. The results which he has arrived at will shortly be reviewed in so far as they are of any importance in the present problem. Nonne asserts (1) that there is no marked difference in the prognosis of cerebro-spinal syphilis whether it attacks the brain, spinal cord, or both structures, nor is there any between the arteritic and meningitic forms of the disease. Sex has no influence. (2) The prognos-

sis is best in those cases which arise between 20 and 40 years of age; thereafter it gets worse at first slowly but later very rapidly with increasing age. (3) Those cases which are due to an infection acquired after 40 years of age have a worse prognosis. (4) If the interval between the infection and the outbreak of the cerebro-spinal syphilis is longer than 10 years¹ the prognosis seems to be worse. (5) Those cases of cerebro-spinal syphilis which appear in association with earlier treated syphilis have no better prognosis than those which occur when the diseases has been inadequately or entirely untreated.

When we collate the points mentioned under 1 to 3 it will be seen that the primary factor which determines the prognosis is age. The older the individual is when the syphilitic disease attacks him, the worse is the prognosis, but the age difference is only applicable after the 40th year. This point has been raised many times particularly by Ricord, Fournier, Naunyn and Hjelmnnann (cited from Nonne), and it is one of the criteria for the determination of the prognosis of cerebro-spinal syphilis we cannot do without. In consequence of this the interesting fact that those patients who have previously been treated for syphilis usually acquire their cerebro-spinal disease after a shorter incubation period than those patients who have never been treated, or have been badly treated, will play a part in the prognosis. Some tables are given below from a recent article by Pette² (from Nonne's clinic), which illustrates this relation. In 149 tabetics not previously treated a mean incubation period of 16.7 years was found. In 164 previously treated tabetics the incubation period however was 13.9 years. In the untreated the following incubation periods were found:

Syphilis at the ages:	Incubation period:
15—20 years	21.2 years
21—30 »	17.1 »
31—40	12.9 »
41—50	11.1

¹ This can hardly apply to tabes in which the incubation period in the majority of cases lies between 10 and 15 years.

² Deutsche Zeitschrift, f. Nervenheilk. Bd. 65 s. 151. In his recently published monography. The early syphilitic meningitis (Copenhagen 1922, Schon states that the early meningitis is met with more frequently among the treated than among the untreated cases. Thus he founded among 577 of the former abnormalities in the spinal fluid in 20.4 %, among 367 of the latter in 23.4 %.

In the treated were found:

Syphilis at the ages:	Incubation period:
15—20 years	15.2 years
21—30	14.1
31—40	11.5
41—50	10.2

The influence of treatment is nicely illustrated by the table below.

Incomplete mercurial treatment	Incubation	16.3 years
1	"	14.2 "
2	treatments	9.8
3 and over		10.2

These investigations confirm and are completely supported by Eulenburg, Denkler and Schuster's earlier published works.

We have therefore seen that the factor which has the greatest influence on the course of tabes is the age at which the disease begins, and thereby the question whether the patient has previously been treated or not, assumes prognostic significance.

Concerning the prognostic value of the Wassermann reaction in Tabes dorsalis there are as far as I know no extensive catamnestic investigations. It is emphatically declared by certain authors such as Sachs, Church, Schottmüller, Dreyfus, Citron (cited from Nonne page 908) that we should continue the antisymphilitic treatment of tabetics so long as the W. R. of the blood is positive. If this has become negative the question of treatment depends upon the condition of the spinal fluid (Church). Others, however, amongst them being Nonne, (p. 908) regard with the greatest scepticism, the value of a positive W. R. as a guide in treatment. Nonne maintains that the W. R. both in blood and spinal fluid is often very resistant, indeed frequently refractory against antisymphilitic treatment, and declares that he cannot agree with those who think we should subject tabetics to prolonged treatment, specially as long as the reaction of the blood is positive. On the other hand Nonne states that the tabes, in which we find a negative W. R. of the blood and a normal spinal fluid (which are frequently associated), usually runs a more benign course than that in which the W. R. of the blood is positive.

Author's investigations. My material consists of 111 cases

of tabes, 54 being men and 57 women. That the number of men and women is equal is perhaps pure chance, because as a rule we find it stated that tabes is much more frequent in men than in women. In Erb's old statistics, amongst 369 cases (Pierre Marie p. 306) there were only 19 women. In the course of 7 years Nonne treated 103 cases of tabes of which 66 were men and 37 women. Pick and Bandler's investigations (according to Nonne p. 11) seem to show that women get tabes much more seldom than men. They found that of 1178 syphilitic men 1.6 % got tabes and of 888 syphilitic women only 0.22 %. How this difference between Nonne's and my own material is to be explained, is uncertain. If Nonne's figures date before the introduction of the W. R. it is possible that the cause may be that clinically uncertain cases which previously were excluded, are now classed as tabes on the basis of the positive reaction.

My material is divided into two groups — cases with a history of an earlier infection, and those without, and these groups are again divided into two sub-groups, according as the patient had a positivd W. R. of the blood or not. With the results of Pette's investigations in mind it is necessary to carry out such a grouping, and in order to judge the prognostic value of the W. R. only similar groups must be compared — thus cases with a syphilitic history and a positive or a negative W. R. on the one hand and cases without a syphilitic history and a positive or negative W. R. on the other hand.

Table I.

Author	Disease	Syphilis in the history		No Syphilis in the history		Total
		+ W. R.	— W. R.	+ W. R.	— W. R.	
Schäffler . .	Tabes	Gr. I. 48	Gr. II. 22	Gr. III. 55	Gr. IV. 25	150
Thaysen . .	Tabes	29	22	36	24	111
Dreyfus . .	Reflex pupil rigidity	34	19	34	20	107

Among the cases of tabes which are said to have had a negative W. R. we must also distinguish two groups. (1)

cases which at the beginning of the disease and during its course had a negative reaction (2) cases which had been treated before the first W. R. had been carried out — which was then negative — regarding which we are therefore not in a position to judge whether the W. R. was negative also at the beginning of the disease. The reason I have preferred to treat these cases first together, is that the clinician frequently has to deal with tabetics with a negative W. R. without being able to obtain information as to what the reaction was in the earlier stages of the disease. Thus he is unable to make any distinction between any of the above groups. Later I shall make the first group the subject of a further investigation which contains the cases which with as great a probability as it is possible to obtain have developed in association with a negative W. R. of the blood. When the abortive cases are excluded these cases do not perceptibly influence the prognosis of the groups.

A similar grouping is employed by Schäffer and can be placed among the cases in Dreyfus' monograph¹ which does not include tabes, but a number of cases of pupil rigidity which sometimes passes into tabes.

The number of tabes cases with a negative W. R. is usually given at 30—40 % of the total number. Thus in Schäffer's material we find 30 %, out of my own cases 42 % with a negative reaction. Dreyfus gets a number which lies midway between these, namely 37 %. The difference between Schäffer's and my own figures for cases with a negative W. R. is explained on the ground that he probably had more fresh cases of tabes which had not previously been treated or had only been treated for a short time, while certain of my cases with a negative W. R. had previously been treated rather energetically. It will also be observed from the above figures that about half the tabetics denied any knowledge of a syphilitic infection — a very usual occurrence.

The question of the prognostic value of the W. R. falls into two categories.

(1) *Do the cases of tabes in which we find the positive W. R. progress in a different manner (more malignant) to those in which we find a negative reaction?*

(2) *Does the fact that the W. R. is made negative by*

¹ Isolierte Pupillenstörung u. Liquor cerebrosp. Jena 1921.

The table shows that the age at which the symptoms of tabes appear is higher on an average for those cases who deny having been treated for syphilis, than for those who admit having undergone treatment, which indeed was only to be expected from Pette's investigations. That the difference in this respect between groups I. and III. is considerably greater than Pette found between the previously treated and the untreated syphilitics, is either due to chance or that Pette did not include cases of tabes where the patient denied having had syphilis, because it was that author's intention to determine the length of the incubation period. In the case of group I. — when the abortive cases are excluded — the incubation period of 13.3 years agrees excellently with 13.9 given by Pette. In groups II. and IV. (cases with a negative W. R.) there is a similar difference but less marked in the age at which the symptoms appeared, between the previously treated syphilitics and the patients who denied having had syphilis. It is also obvious that the age at which the symptoms began is higher in these two groups than in I. and III., and corresponding to this the incubation period is longer in group II. than in group I. In table II b. is recorded in how many cases the symptoms began in the 10 years age-classes in the different groups of tabes. For convenience the percentage is also given, but it has no real value.

The table therefore shows the following. *The incubation period is shorter for those cases of tabes which are associated with a positive than for those which are associated with a negative W. R. The age at which the symptoms appear is higher for those cases which deny having been previously treated for syphilis, than for those who have had and are being treated for syphilis, and this applies both to cases with a positive and a negative W. R.*

Remembering the rule previously referred to about the prognosis of tabes, that it is worse the later the age at which it appears, we must assume that the prognosis will be different in the present four groups.

On account of the very characteristic clinical feature of tabes, that the disease may remain stationary even at a very advanced stage for several years, it is naturally more easy to make a prognosis in those cases in which the disease ended in death than for those still living. The number of cases in

the individual groups are too small for the mortality to give us any useful information concerning the differences in the prognosis of the groups, and unfortunately the number of deaths are still smaller, but as will be seen later the results I have come to in the investigations of those cases which died, agree well with the general view of the prognosis of tabes formulated above.

Table III. gives the number of patients who died, with the exclusion of the complicated and abortive cases of tabes. These last cases, and the influence they have on the individual groups, will be discussed later.

Table III.

	Group	Total	Deaths	Deaths from tabes	Deaths with slow progression	Deaths without prog.	Deaths from complications	Abortive cases
+ Syphilis in the history + W. R.	I	29	11	8	—	—	3	2
+ Syphilis in the history + W. R.	II	22	12	7	—	—	1	4
Syphilis not in the history + W. R.	III	36	21	11	12	21	4	5
Syphilis not in the history + W. R.	IV	24	12	7	—	—	2	7

Deaths apart from abortive and complicated cases.

Table IV.

Group	Number of deaths	Age at which the symptoms appeared	Years tabes lasted.	Age at death
I.	8	38.1	15.4	53.6
II.	7	46.7	11.1	57.8
III.	11	47.4	11.6	58.9
IV.	7	56	8.1	64

The difference which we found for the age at which tabes began, in the more extensive material, between the different groups is still more pronounced for the fatal cases — a difference

¹ In these cases the patients probably died of tabes but no definite progression of the disease could be proved.

² Cause of death unknown. No marked progression of the disease.

rence which is probably due to the less extensive material. The total duration of the symptoms or length of life of all the cases is 11.3 years, but in the various groups there are considerable differences, and even if the figures do not allow of any very profound conclusions concerning the individual groups, they show with tolerable certainty that (1) in those cases where a positive W. R. is found at the first examination (groups I. and III.) *tubes* runs a milder course than in the cases of the opposite groups (II. and IV.) where at the first examination a negative reaction was found, (2) those *tabetics* have a shorter expectation of life in whom *tubes* begins at a later age (groups II., III. and IV.) than in those in whom it begins earlier in life.

(2) We now come to the other point in the prognosis. *Have those cases of tubes where the positive reaction is changed by treatment to a negative reaction, a different prognosis to those cases where the reaction in spite of treatment is persistently positive?* In order to answer this question we must turn to groups I. and III., the cases in which we know for certain the W. R. has been positive. It is a common experience that to change a positive W. R. into a negative usually depends upon two things, I. the strength of the W. R. at the beginning of treatment, and II. the intensity of the treatment. The last point has little interest in this connection as the question to be discussed is, *does the circumstance that the W. R. changes to negative during treatment indicate a better prognosis quite apart from the nature and duration of the treatment employed?* The strength of the first W. R. in the first two groups of *tubes* is seen from table V., where only those cases in which the W. R. could be followed after the treatment, are included; some of the abortive cases were practically untreated and are therefore left out.

The table shows that the strong reactions in *tubes* are found principally among those cases that deny previous treatment, a fact also noted by Boas.² That the W. R.'s in group III.

¹ In all the cases in groups II and IV (Table II) the reaction remained negative at the later examination, while in groups I and III (Table II) there are four cases where the W. R. at the first examination in response to treatment (in 3) was negative and later positive, in one case (group I) where the W. R. without recent treatment was negative in 1910 and positive in 1916. These cases are discussed in a previously published paper. Ugeskrift f. Læger, 1922 Thaysen: Om Forløbet af W. R. under sensyfilitiske Lidelser.

² Die Wassermannsche Reaktion, 1922.

Table V.

	Group I	Group III	Total	Negative later
Partial reaction	12	4	16	12
Hemolysis 0 in 0.2 c. c. serum	4	3	7	4
> 0 in 0.1 c. c. >	1	3	4	1
> 0 in 0.05 c. c. >	2	7	9	2
0 in 0.025 c. c. >				
and smaller doses	2	2	4	1

would probable show a larges number of strong reactions than they do if some of the cases with a weak reaction had not been treated before the W. R. had been carried out. I am aware of. The figures further show that the weak reactions disappear much more easily in response to anti-syphilitic treatment than do the strong ones.

In these facts we find the explanation of the general impression outlined on page 421, that those cases of tabes where it has been possible to produce a negative W. R., have a more protracted course than those cases where the reaction could not be made negative. The first cases belong principally to group I. which has the longest symptom-period but occurs at an earlier age; the others belong to group III. which occurs at a later age but has a shorter course. That it is the difference in the age at which tabes occurs and not the persistent positive or the negatived W. R. which decides the prognosis is highly probable from what has been said above. The following investigations point in the same direction but unfortunately comprise a rather restricted material.

Persistent positive, 7 cases. (Group I.: 3 cases Group III.

4). Symptom-period about 16 years.

W. R. + for probably 16 years.

Subsequently negative, 7 cases. (Group I.: 4 cases Group III.

3). Symptom-period 13 years.

W. R. ÷ for at least 3—4 years.

It has therefore not been possible to demonstrate a longer length of life for those tabetics whose W. R. is rendered negative than for those in whom it has been positive probably for the whole course of the disease. Since, as mentioned above, cases of tabes are probably found in both groups II. and IV.

with a negative W. R., which at an earlier date than I have been able to trace, have had a positive reaction that after treatment for several years (on an average for these doubtful cases 45 years) has remained negative, and as these cases have no longer a symptom-period than the opposite groups with a persisting positive reaction, this fact is not in favour of attributing any value in prognosis to the fact that it has been possible to make the W. R. negative.

When we employ the course of the disease in *tabetics still living* in investigation into the prognostic value of the W. R., we encounter a number of difficulties in judging whether the disease is progressive or not. We have a good criterion indeed in the old divisions of tabes into the preataxic, ataxic, and the paralytic stages, since the progress from one to another certainly indicates the disease is getting worse. But this classification is naturally not applicable to all cases because the duration of these stages is exceedingly variable in different cases, and we cannot assert that a sejour in one of them does not signify progression because new symptoms may easily arise which either do not disappear or only do so with more or less delay. I have called the disease progressive either when the existing symptoms grow worse or when new ones appear. Thus for example a further extension of the derangement of sensation or an abolition of previously present reflexes must be regarded as proof that the disease is progressive even though they are not accompanied by any noteworthy discomfort to the patient and even though, as regards the derangement of sensation and less so as regards the reflexes, they can be partly or wholly restored. From this point of view I have criticized the term progression as applied to my tabetics still living, those cases which are complicated with a clinically demonstrable (causing symptoms) internal disease being excluded. The observation period is the time during which the W. R. was tested one or more times: the number of the patients have been followed by means of their case-sheets for a considerably longer period (up to 32 years).

As will be expected the question as to whether tabes is progressive or not depends to a very large extent upon the observation period. The longer this is, the more frequently does the disease exhibit progression, but it will be seen, *that table VI. does not show any definite difference in the fre-*

surprising as the mortality at any rate is not less for the groups with a negative than for those with a positive reaction.

That the fact that the treatment causes the W. R. to disappear, does not influence the tendency of the disease to progression, is shown in the tables below.

W. R. first +, later —, after treatment.

Negative for 1 year.	Number: 4	progression in 1, doubtful 2, none 1.
> 2—5 years.	> 7	> 4, 1, 2.
> 5—10	> 5	> 5.

16

W. R. + at the first examination and later.

Positive for 1 year.	Number: 3	progression in —, doubtful —, none 3.
> 2—5 years.	> 7	> 6, —, 1.
> 5—10	> 3	> 2, —, ¹ 1.

² 13

From these tables we therefore see that those cases where the W. R. was rendered negative by treatment just as frequently show signs of progression as those cases where the W. R. was positive during the whole course. The figures entirely confirm the condition found in the fatal tabetics, that is to say, the symptom period of the cases with a positive W. R. was not shorter than that of those whose W. R. was made to disappear by treatment.

Cases with Complications.

Although the occurrence of complications due to the syphilitic infection cannot for their own sake be dragged into the question of the prognosis of the tabetic myelopathies, yet they play such an important rôle that I have considered it worth

¹ This case deserves some attention. It was a man of 46 who had the first signs of tabes at 35 years of age in 1911. W. R. 2 × +. Discharged improved. Examined again in 1919 and 1921. W. R. positive. He had been in the Allm. Hosp. all the time and it appears from the history that the disease was stationary. Examined by me in 1919 and 1921 he was rather better. Not treated since 1911.

² Altogether there are 33 living tabetics in groups I and III. In the above comparison 2 abortive cases and 1 case with a very short observation period are not included.

while to shortly discuss their relation to the W. R. Clinically demonstrable complications occurred in 18 cases. Amongst these there were 6 cases (2 of phthisis, 1 of C. recti, 1 of embolus of the pulmonary artery, 1 of chronic nephritis, 1 of hemiplegia and hypertension where the complications could not reasonably be assumed to have any connection with the specific infection. The other cases are classified according to the different groups and the kind of complications in the following manner.

Group	Complications	Deaths	Living
I . . 29 cases	4	1. right hemiplegia. 1. gumma of the skin	2. general paralysis
II . . 22 "	1	1. aortitis, aortic insufficiency	
III . . 36 "	4	2. aortitis, aortic insufficiency 1. degeneration of the heart	1. aortitis
IV . . 24 "	3	1. aneurysm of the aorta, 1. aortitis	1. general paralysis

Among 65 cases in which the W. R. was, at any rate positive once, clinically demonstrable complications occurred in 8 cases. Among 46 cases of tabes with a negative W. R., there were 4 cases of complications in spite of the negative reaction, which were due to the syphilitic infection. Such cases occur probably more frequently in association with a positive reaction than with a negative.

Abortive Cases.

In addition to the complications the appearance of the so-called abortive tabes cases also plays a rôle in the prognosis of the different groups, in that the latter must be considered better the more abortive cases there will occur. By abortive cases is usually understood an oligoeymptomatic tabes which has persisted stationary for some time and which we presume will remain stationary, no matter what is the nature of the symptoms present. In this paper I have elected to call those cases of tabes which show reflex pupil rigidity (subsequently total pupil rigidity) and more or less extensive lack of reflexes,

Table VII.

Group	Number	Age	Sex.	Infection at the age of	Symptoms at the age of	Years under observation.	W. R.	Course
I	733	47	♂	19	44	2	— (Spinal fluid W. R. +, Pleocytosis, Increase of globulin).	Taboparalysis.
	242	48	♂	25	40	5	W. R. — 1912, — 1917. (Spinal fluid normal).	Dement. præcox.
II	293	81	♂	39	81	1	W. R. —	Dead.
	227	59	♂	19	59	1	W. R. —	Dead.
	338	73	♂	51.2	61	2	W. R. —	Dead.
	221	42	♂	24	42	1	W. R. —	Living.
III	1383	65	♂	—	62	3	W. R. +	Dead.
	144	67	♂	—	67	1	W. R. +	Dead.
	1195	74	♀	—	70	4	W. R. +	Dead.
	243	62	♀	—	60	2	W. R. +	Living.
	888	73	♀	—	71	2	W. R. +	Living.
IV	187	74	♀	—	74	1	W. R. —	Dead.
	1045	84	♂	—	80	4	W. R. —	Dead.
	496	74	♂	—	74	1	W. R. —	Dead.
	37	73	♂	—	70	3	W. R. —	Living.
	1251	71	♂	—	67	4	W. R. —	Living.
	11265	74	♀	—	62	3	W. R. —	Living.
	10988	71	♀	—	55	5	W. R. —	Living.

abortive. These tabes cases therefore run a course which does not trouble the patients at all, but I have included amongst them 2 cases of optic atrophy (1 partial, the other total) and loss of reflexes. The reasons I have preferred this definition of the term abortive tabes are the following.

1) They may persist without any discomfort to the patient whatever, apart from optic atrophy.

2) They very often remain stationary. On the other hand I have in my material only a single case of polysymptomatic

¹ Can be followed by the case-sheet for 12 years.

tabes which in addition to loss of reflexes and pupil rigidity had lightning pains, and which remained absolutely stationary for 10 years (see pp. 431).

(3) It is particularly these cases which we so often see complicating aortitis, dementia paralytica or cerebrospinal syphilis, without the occurrence of other symptoms of tabes.

Among the 111 cases of tabes collected here (see table II.), there are no fewer than 18 abortive ones, a figure, the size of which is explained by the fact, that quite a number of these are only discovered because *all the patients* at the St. Johannesstiftelse, at the Alm. Hospital, and at the Gamles By² are very thoroughly examined with the possibility of subsequent symptoms of syphilitic lesions in the C. N. S., in view.

The distribution in the various groups is seen from Table VII.

It is immediately obvious that only a negligible number of cases occur in group I., the cases with a positive W. R. and syphilis in the history. There are more in groups II. and III. but most in group IV. The only case which indicated that the syphilitic disease which caused the abortive tabes, was in progression, is found in group I. as paralysis developed in this case after an observation of 2 years.

We further notice that the age these cases reached is much higher in the case of groups III. and IV., than for the ordinary case, which may either be explained by comparing the abortive tabes with a cicatrix after a lesion in the central nervous system produced either in the first few years after the infection or in the years that the clinical manifestations of tabes occur, or it may be due to the fact that this abortive form in reality is a particularly benign form of tabes which occurs at a much more advanced age than the ordinary progressive form.¹ The first explanation is naturally the correct one in those cases in group I. and II. among young persons, where the syphilitic disease of the central nervous system remained unchanged for 5 years. For the greater number of the cases, however, the last explanation seems to be the correct one, which is presumably due to the fact that I have been

¹ As I do not know how long pupil rigidity + loss and reflexes can exist before other symptoms of tabes develop the possibility must be kept in mind that these cases are only abortive because the observation period has been too short (up to 5 years).

able to examine a large number of old persons. I am fortunate enough to be able to give some precise information about the age the tabetic phenomena developed in no less than 11 out of the 18 cases recorded here.

Gr. I.	Number 241.	Abortive tabes developed between 42 and 43 years.			Living
" II.	" 293.	" " "	79	80	Dead.
" II.	" 221.	" " "	40	41	Living.
" II.	" 338.	" " "	62	72	Dead.
" III.	" 888.	" " "	67	72	Living.
" III.	" 243.	" " "	57	60	Living.
" III.	" 144.	" " "	62	67	Dead.
" III.	" 1195.	" " "	66	71	Dead.
" IV.	" 11265.	" " "	59	69	Living.
" IV.	" 1251.	" " "	65	67	Living.
" IV.	" 1045.	" " "	78	80	Living.

If we calculate the mean ages at which the abortive tabes occurred from the ages given above, we obtain the following:

Gr. I	42.5 years.
II	41—80. Mean, 63 years.
" III	58—69. " 65 "
" IV	64—79. " 69.7 "

Developed cases.

Gr. I.	Developed cases,	27	Symptoms of tabes at the age of 41.2.
			Abortive 1. Symptoms for 41 years.
" II.	" "	18	of tabes at the age of 46.4.
			Abortive 3. Symptoms for 63 years.
" III.	" "	31	of tabes at the age of 46.3.
			Abortive 4. Symptoms for 65 years.
" IV.	" "	17	of tabes at the age of 47.4.
			Abortive 3. Symptoms for 69.7.

Comparing these averages as recorded in table II with the average age at which the symptoms begin in the developed cases of tabes, we find, when group I is excluded a difference of about 20 years. From the comparison below will be seen the relative frequency with which the abortive cases occur in

the different age classes in relation to the fully developed tabes cases.

Age at which symptoms started	Fully developed tabes.	Abortive tabes
Before 41 years	37	1
41—50 years	28	1
51—60 "	13	2
61—70 "	8	5
71—80 "	—	2
	Total 86, no information 7.	Total 11 cases.

Before 60 years of age, fully developed cases 68, abortive 4.

After " " " " " 8, " 7.

Perhaps it is rather more than a *lusus naturae* that the cases of abortive tabes which appeared before the 60th year were found in groups I. and II. (compare Pette's investigations), cases which were previously treated for syphilis. That these cases of abortive tabes did not lead to death is a matter of course. In all the 9 fatal cases death was due to causes apart from the tabetic disease. The spinal fluid was examined in 7 patients: is was normal in every respect in 5, in 1 the W. R. was positive and there was pleocytosis and an increased quantity of globulin. The patient later got Dem. paralytica. In another patient (No. 1383, group III.) the only abnormality of the spinal fluid was a positive W. R.

In accordance with the above there can be no doubt that *the abortive tabes which only asserts itself in the form of pupil rigidity, subsequent optic atrophy and loss of reflexes, in many, or in my material rather in the majority of cases, cannot be regarded as due to a scar following a lesion acquired in an early stage of the syphilitic infection, which Nonne is very inclined to assume. We have to deal here with a form of tabes which arises at a much more advanced age than the ordinary tabes develops at. We find this form in undoubted syphilis with a positive or a negative W. R. and in patients who deny having had syphilis and in whom either a positive W. R. or the clinical picture of the disease itself alone show that they must be regarded as syphilitics. The abortive tabes developed at a later age is found both in patients with a positive and a negative W. R. of the blood and the presence or absence of the W. R. seems to make no distinct difference in the clinical pic-*

ture of the disease, the age at which it occurs, or the age at which the patient dies. It is remarkable that the spinal fluid in all the cases except two where the disease did not show progression, was normal, which agrees with Dreyfus' experience. He found the following: in 13 patients with reflex pupil rigidity, negative W. R. of the blood and normal spinal fluid, no other symptoms originating in the central nervous system arose during a period of 9 years. In 7 patients with reflex pupil rigidity, positive W. R. in the blood and normal spinal fluid, no new symptoms in the central nervous system were observed during an observation period up to 8 years. *The positive W.R. therefore in these cases probably has no prognostic value whatever.*

These abortive tabes cases which are thus specially found in group IV. (negative W. R., no syphilitic history), *give a benign stamp to this group, which the developed polysymptomatic cases with a negative W. R. do not possess.* Whether it is more than mere chance that the number in this group is larger (7 out of 24 cases) than in group III. (positive W. R., no syphilitic history), which however includes 5 out of 36 cases altogether, can naturally not be decided.

The practical result arising out of the investigations of these abortive cases may most safely be expressed as follows.

If abortive tabes occurs in old (50 years or over) syphilitics, of the character detailed here with normal spinal fluid, the course will be benign without treatment and irrespective of whether the W. R. of the blood is positive or negative.

Abortive tabes.

No. 1. No. 37, group IV. 73 ♂. Denies syphilis. Healthy. In 1911 it was noted: pupils did not react to light. Reflexes of the lower extremity absent. 1913, same condition. 1919, same condition. Romberg, negative. The same in 1920, but Romberg's symptom indicated. Ophthalmoscopy normal. 1921, reflex pupil rigidity. Ophthalmoscopy normal. Knee reflex and Achilles reflex absent. Abdominal reflex present, no disturbances of sensation. Reflexes of the upper extremities weak, no ataxia. Romberg positive (has been in bed for a long time on account of stricture of the oesophagus). Urination normal. No other symptoms of tabes than those mentioned. 1922 the same condition.

W. R. 1919 ÷, 1920 ÷, 1921 ÷, 1922 ÷.

No. 2. No. 11265, group IV. 72 years old ♀. 1922 denies

syphilis, can now and then be induced to admit she had "venereal disease" in her young days — denies it as a rule. 1909, tendon reflexes of the upper extremities weak, patella reflex and Achilles reflex can just be obtained. Pupils show minimal reaction to light. 1919, pupils not reacting to light, dilated, irregular outline, the right larger than the left. Reflexes of the upper extremities weak. Knee and Achilles refl. absent. Plantar refl. normal. Abdom. refl. present, no disturbances of sensation. Urination normal. No ataxy. Sight good. Partial atrophy of the optic nerves. 1922, same as 1919, perhaps some hypotonicity.

W. R. 1919 \pm , 1920 \pm , 1921 \pm , 1922 \pm .

Spinal fluid 1919, W. R. —. Cells $\frac{6}{3}$. Globulin 2, albumin 15.

No. 3. No. 10988, group IV. 71 years old \pm . 1922. Denies syphilis. Husband died of cancer of the rectum. 3 healthy children, no abortions. 1910, commencing weakness of sight, treated with injection in the temples, denies having had medicine or inunction, does not know pot. iodide or mercury. Is very fat. 1917, pupils do not react to light; is completely blind. Pat. and Ach. refl. absent. No ataxia, no other tabes symp. apart from a little paraesthesia in the fingers. 1919, same condition but a little pain in the ankles, particularly when she walked (is very fat, weight 108 kilos) 1922, stationary, can now however only walk with difficulty alone, lies down most of the time (is 71 years old), totters when she stands up.

Ophthalmoscopic exam. total atrophy of the optic nerve. *Spinal puncture* failed.

W. R. 1917 \pm , 1919 \pm , 1920 \pm , 1921 \pm , 1922 \pm .

No. 4. No. 1251, group IV. 71 years old, ♂. (1921) denies syphilis, previously healthy. 1915. Memory bad, pupils norm. Refl. not mentioned. 1917, pupils do not react distinctly to light. Pat. refl. absent. Plantar refl. present. No other symptoms of tabes. 1919, right pupil a little irregular, dilated, not reacting to light, left reacts weakly. Pat. refl. absent. Plantar refl. present. Sensation normal. Urination normal, no other symp. of tabes. 1921, pupils do not react to light, left reacts possibly a little, good accommodation. Pat. refl. absent. Ach. refl. weak. Plantar refl. present, no ataxia or other symp. of tabes. Walks well. No Romberg. W. R. 1919 \pm , 1921 \pm . Never had anti-syphilitic treatment.

No. 5. No. 1045, group IV. 83 years old ♂. (1920). Denies syphilis, unmarried. 1912, pupils normal, refl. normal. 1915, pupils react, right better than the left. Refl. not examined. 1917, Pat. refl. could not be elicited, pupils not mentioned. 1918, pupils react very sluggishly. Pat. refl. cannot be elicited. 1919, pupils do not react to light, irregular, right larger than the left. Upper extremity, refl. normal. Pat. refl. absent. Ach. refl. weak. Plantar refl. normal. No other symp. of tabes. Sensation normal. Urination normal. — No Romberg. Walks well. No ataxia. Ophthalmoscopic examination: Central Chorioretinitis, Condition in 1920 the same as in 1919. W. R. 1919 \pm , 1920 \pm . Never had anti-syphilitic treatment.

No. 6. No. 888, group III. 72 years old ♂. (1920). Denies syphilis. 5 healthy children, no abortions, husband died of old age. Examined 1913, 1914: 2 x, 1915 in hospital, without anything abnormal being found in the central nervous system. 1919, pupils unequal, slightly contracted, do not react to light. Pat. and other refl. normal, no other symptoms of tabes. 1920, pupils unequal, not reacting to light, good accommodation reaction, upper extremity normal, abdominal refl. normal, no disturbance of sensation, urination normal, gait normal, no ataxia, no hypoton., no delayed conduction, Romberg negative. Pat. refl. absent. Plantar refl. normal. W. R. 1919 + 60, 100. 1920 + 0, 0, 0, 10, 100. 1920 + 0, 20, 100. Never had anti-syphilitic treatment.

Spinal fluid 1921: W. R. —, cells $1 \frac{1}{2}$, glob. 0, Alb. 15. Transferred to St. Hans Hospital for Dement. senilis.

No. 7. No. 243, group III. 63 years old ♀. (1922). Denies syphilis. No children or abortions. Examined 1913 2 x and 1916. Central nervous system normal, ophthalmos. examination nothing abnormal. 1919, pupils react to light. Pat. refl. not elicited, no other symptoms of tabes. 1920, R. pupil does not react to light, larger than l. which reacts slightly. *Ophthalmos. exam.* slight congenital malformation of the retina. Upper extremity refl. norm. Pat. refl. abs., Aeh. and Plantar refl. norm., no other tabes symptoms. 1922, pupils and refl. as before, sensations of heat and pain on the trunk perhaps a little obscure, otherwise no tabes symptoms.

W. R.: 1919 + 0, 0, 0, 20, 100, 1920 + 0, 0, 0, 0 60, 100.

1922 + 0, 0, 0, 100. No anti-syphilitic treatment.

Spinal fluid 1922. W. R. —, Cells 0, Glob. 1, Alb. 15.

No. 8. No. 144, group III. 67 years old ♀. (1916). Denies syphilis. Previously healthy, examined 1910 and 1911. Central nervous system norm., 1916, refl. pupil rigidity, pat. and Aeh. refl. abs., no other symp. of tabes, died from uraemia, no anti-syphilitic treatment.

W. R. 1916: 0, 0, 0, 0, 0, 80, 100.

No. 9. No. 1383, group III. 65 years old ♀. (1918). Denies syphilis. 1915, left-sided peripheral facial paralysis, R. pupil larger than l., scarcely reacts to light, l. rigid to light, good accommodation reaction. Pat. refl. abs. no other symp. of tabes. 1918, central nervous system as in 1915, died of uraemia, W. R. 1915 + 0, 0, 60, 100. No anti-syphilitic treatment.

Spinal fluid, W. R. + 60, 100. Cells 0. Nonne-Apelt —.

No. 10. No. 1195, group III. 74 years old ♀. (1922). Denies syphilis. 6 living children, no abortions. Exam. 1919. C. N. S. normal. 1914, nothing abnormal except some dementia 1918 Pat. refl. absent, condition of the pupils not recorded. 1919, pupils do not react to light, refl. of the upper extremity weak, Pat. refl. weak, ophthalmos. exam. normal. 1919, pupils as before, good accommodation reaction. Pat. refl. absent. Plantar. and Aeh. refl. weak. Abdom. refl. present. Upper extremity refl. present. No disturbances of sensation, sense of position normal. Urination normal, no ataxia,

Romberg —, no hypoton., gait good. Never had anti-syphilitic treatment. 1921 and 1922, as 1919. Died of broncho-pneumonia.

W. R. 1919 + 0. 0. 0. 20. 100 and 0. 0. 0. 0. 0. 100. 1921. 0. 0. 0. 100.

Spinal fluid. W. R. —. Cells ²/₃. Glob. 0. Alb. 15.

No. 11. No. 338, group II. 73 years old ♂ (1919). Syphilis when 32 years old. 1908. C. N. S. nothing abnormal. 1918, pupils do not react to light. Refl. of the upper extremity weak. 1919, pupils do not react to light. Pat. refl. absent. Plantar refl. of Babinski type. Otherwise no symptoms of tabes. Gait good. No ataxia, no disturbance of sensation. Romberg +. Died of broncho-pneumonia.

W. R. 1912 —, 1918 —.

Treated at the first outbreak of the disease, and later with 30 courses of decoction treatment.

No. 12. No. 221, group II. 42 years old ♂ (1913). Syphilis when 22 years old. Exam. 1907, 1908, 1909 and 1910. C. N. S. normal. 1913 refl. pupil rigidity on the r. side. Knee refl. absent. Upper extremity refl. absent or very weak, girdle sensation on one occasion. No other symptoms of tabes.

W. R. 1913 —.

No. 13. No. 293, group II. 81 years old ♂ (1912). Syphilis when 39 years old. Exam. 1910. C. N. S. normal. 1911, pupils hardly react. Refl. normal. 1912, refl. pupil rigidity, Pat. refl. absent. Otherwise nothing abnormal

W. R. 1912 —. Not treated since the first outbreak.

No. 14. No. 242, group I. 48 years old ♂ (1917). Syphilis when 25 years old. Exam. 1897 and 1911. C. N. S. normal. 1912, refl. pupil rigidity, Pat. refl. weak. Otherwise no tabes symptoms. 1917, as 1912.

W. R.: 1912 ÷ 0. 60. 100. 1917 —. Treated 1912.

Spinal fluid: 1917 W. R. —. Cells ²/₃. Glob. 0. Alb. 10.

Tabes cases developing with negative serum reaction.

As I have already mentioned there are cases in groups II. and IV., some of which have arisen with a negative serum reaction, and some in which there is the possibility that the present negative reaction is due to a previous course of treatment. When generally indicated that 30—40 % of all tabes cases have a negative serum reaction, the authors do not distinguish between these two groups. It is one of Boas' services in the domain of the W. R. to have so clearly pointed out this difference, but he doubtless goes too far when, on the basis of 25 cases he states that in untreated cases of tabes the serum reaction is always positive.

That tabes can arise with a negative serum reaction,¹ in fact with normal spinal fluid, is undoubted. Faber has recently demonstrated such a case in the Society for Internal Medicine. Nonne reports a few similar cases (p. 856). On going through my own cases I find the following.

Gr. II. + Syph. in history. : W. R., total 22 cases, developed with : W. R. 13, of which 4 were abortive.

Gr. IV. + Syph. in history. : W. R., total 24 cases, developed with : W. R. 17, of which 7 were abortive.

Considerably more than half the cases in these groups must be assumed, as far as we can judge, to have developed with a negative W. R. of the blood. In addition to these there is one case in group II. and two cases in group IV. which probably developed with a negative W. R. in the blood. These 30 cases thus constitute about 28 % of the entire material of 111 cases. Of 93 fully developed cases of tabes there were 19, or about 20 %, which developed with a negative W. R. of the blood, and of 93 cases of developed tabes 10 with a negative W. R. had never received anti-syphilitic treatment. These figures are however too small. Thus Dreyfus found in his material of 107 cases of reflex pupil rigidity about 36 % with a negative W. R. and about 19 % in which the patients with a negative W. R. denied having been treated for syphilis. In Schaeffer's material the figures are 31 % and 17 % respectively.

These cases of tabes in which the disease is developed with a negative W. R. of the blood — partly also in the spinal fluid — provide clinically and biologically such great interest that it is worth while reporting the clinical notes in extenso. In the later description of the symptoms I have principally introduced the fresh ones only. Nowhere in the literature have I seen a collection of a similar number of cases of tabes developed with a negative W. R. of the blood which had been followed for several years.

¹ By developed with a negative W. R. are understood (1) cases where the test was negative before the tabes symptoms appeared, (2) cases which have not been treated since the first outbreak, at any rate *not* during their tabetic period, (3) cases which have never had anti-syphilitic treatment and which at a later date in their tabetic history have a negative W. R., and must be assumed also to have previously had a negative reaction.

Cases of Tabes developed with a Negative W. R.

No history of syphilis. W. R. \div . Group IV.

No. 1. 514, group IV. 48 years old ♀. Denies definite syphilis. 10 times pregnant, 5 children born dead. 1907, sudden mild evanescent paralysis of the l. and later r. side. Apart from the paralysis nothing abnormal in the C. N. S. No sign of tabes. *State of the heart.* Dulness, normal diastolic (presystolic) murmur at the apex. No anti-syphilitic treatment. 1910, pupils not quite round, hardly react to light but react to accommodation. Knee refl. absent. Slight paresis of the R. arm. Over the whole precordium, strongest in Aortic area, presystolic-diastolic blowing murmur. 1911, little more shooting pains in the legs. Memory weaker. L. pupil rigid to light, R. not completely. Slight paresis with increased refl. of the R. arm. Both legs slightly paralytic. All tendon refl. absent. Plantar refl. normal. Ataxic gait with legs widely separated, + mild ataxia. No disturbance of sensation. Heart as in 1910. 1911, later Hypotonicity. Anaesthesia of corset form of the trunk. Heart as before. 1912, ataxy increased; can now only walks with two sticks. Spontaneous fracture of the tibia.

Condition of the heart. Dulness increased, diastolic murmur in aortic area and the base. Died 1916. P. M. aneurysm of the aorta. Pyelonephritis. Tabes dorsalis.

W. R. Blood 1910, ²⁶ 5. \div , ³¹ 5. \div , ²² 9. \div , 1911 \div 2 x, 1912 \div .

Spinal fluid not examined.

Treated 1910 after W. R. Pot. iod. 1912, 11 inunctions + Pot. iod.

No. 2. 1022, group IV. 70 years old ♂. Denies syphilis. 1901, no power in the legs and pains. Treated 1893 for alcoholic polyneuritis. 1901, pupils react. Pat. refl. absent. Ach. refl. absent. Plantar refl. normal. Marked ataxia. Arms normal. Opthal. exam. normal. Diagnosis, alcoholic pseudotabes, no anti-syphilitic treatment Exam. 1902, same result. Admitted 1912. Condition lately got worse. Has pains with shooting character, at times girdle sensations. Gait very bad. Has not been in hospital or been treated between 1902 and 1912. (Was in the Alm. Hosp.) 1912, pupils rigid to light. R. Pat. refl. absent, L. normal. Ach. refl. absent. Considerable ataxia on walking and the ataxic test. No marked disturbance of sensation. Urination normal, upper extremity normal, strong shooting pains. 1915, urination difficult. Incontinence, increasing trouble in walking. Completely paralytic at the end. Died 1916.

W. R. 1912 \div twice, 1916 \div .

Spinal fluid 1912 W. R. \div .

Treated 1912 after W. R. with 26 inunctions.

No. 3. 213, group IV. 57 years old ♂. Denies syphilis. Ill

since 1908 with weakness of the legs, shooting pains and later, now and then, double vision. Admitted 1914 for incipient tabes? Myelopathy. As far as can be made out from the notes the patient has not been previously treated for syphilis. The receiving officer found him in the direst poverty, exhausted and in awful surroundings. He was undoubtedly demented, declined treatment, and was in bed at his home for 1¹/₂ years. 1914, pupils rigid to light, L. larger than the R. Arms emmaciated, marked ataxy. Sense of position diminished. Tendon refl. absent. Legs completely paralytic, refl. absent, delayed conduction, sensations of pain absent. Hallucinations, paradoxical urine retention. Paraplegia increasing, cannot raise legs at all. Incontinence. Died 1914. P. M. Tabes. Cystopyelonephritis. Aortitis.

W. R. Blood 1914 \div . Spinal fluid not exam.

Treated after W. R. 3 heetin injections.

No. 4. 330, group IV. 75 years old ♀. Denies syphilis. Admitted 1912 for ankylosis of the d. knee of some years standing. Bronchitis. Anaemia. Pupils normal. Refl. of legs not mentioned. 1914, strong shooting pains. Knee lesion resembles a tabetic arthropathy. Now, luxation. Refl. pupil rigidity. No refl. of the legs, marked hypotonicity. Declining. Died 1914.

P. M. Tabes dorsalis. Granular atrophy of the L. kidney (unilateral contracted kidney).

W. R. 1914 \div . Spinal fluid not exam. Treated after W. R. with pot. iod.

No. 5. Group IV. 38 years old ♂. Denies syphilis. 1913, about 2 years ago he began to get cardialgia and vomiting. Treated for catarrh of the stomach, later for ulcer of stomach. Typical gastric crises. Pupils. L. rigid to light, R. reacts. Pat. refl. weak on R. side, absent on l. \div Romberg, no ataxia. No disturbance of sensation. Ophthalm. exam.: paleness of temporal side of retina. 1914, double vision. Further diagnosis of the probable muscle paresis cannot be given. Condition otherwise unchanged. Crises rather variable in intensity and frequency. 1918, unable to work, frequent crises + girdle sensations trouble with urination, had to be catheterised. Decubitus of os sacrum. Improved.¹

W. R. 1913 \div , 1914 \div , 1918 \div . Spinal fluid 1914 W. R. + 1.0 cm³ — 20. 0.6 cm³ — 100. Cells 15. Nonne-Apelt, weak opalescence.

Treatment 1913, no anti-syphilitic treatment, only morphia, laminectomy, jejunostomy, later operated on for ulcer of stomach? In another surgical department, was found, no ulcer, "had the impression that his pains were hysterical".

1914, 27 inunc. after W. R. and spinal fluid exam., later pot. iod.

No. 6. 133, group IV. 34 years old woman. Denies syphilis. 1914, weakness of legs for 3 months, gait worse, paraesthesia, girdle

¹ Dead later in 1918 from tabes.

sensations. R. pupil larger than L., rigid to light, doubtful accommodation reaction. Systolic murmur at apex and aortic area. Upper extremities: tendon refl. weak or absent. Abdominal refl. weak on R. side. Lower extremities: total absence of refl. Strength good, + ataxic. + Romberg.

Sense of position abolished for feet and toes, weak for knees; over R. patella rather decreased pain sensation. Ophthalmos. exam. normal. Shooting pains.

1915, condition unchanged, apart from more ataxia and uncertain gait. Strong shooting pains.

W. R. 1914 :-. *Spinal fluid* W. R. :-. Cells 33. Glob. 2. Alb. 25.

Treatment 75 inunc., 10 hectin injections. Pot. iod. after W. R.

No. 7. 190, grup IV. 46 years old ♀. Denies syphilis. 1917, shooting pains in the legs for the last 3 years. Head-ache, dizziness, now and again double vision. 3 months ago walked badly on the R. foot, no pain. Pupil. irregular L. more than R., rigid to light. Ach. refl. absent, weak pat. refl. Abnormal mobility of R. foot. X-ray tabetic arthropathy. Upper extremities normal. Later 1917, R. ankle joint free from pain. Hypotonicity of R. leg. + Romberg. Senses of temperature and position normal. Trunk normal. Shooting pains.

W. R. blood, 1917 :-. 2 x. *Spinal fluid* 1917 W. R. :-, cells 23. Glob. 1. Alb. 15.

Treatment: Pot. iod. 1917.

No. 8. 108, group IV. 39 years old ♀. Denies syphilis. 1913, pain in back and chest for about 3 weeks. Vomiting as many as 6 times daily. Weak pat. refl., ach. refl. absent, otherwise no sign of tabes, mild cutaneous hyperaesthesia of the R. side of the abdomen. 1915, constant vomiting and pains like crises. Ptosis of both eyes. Hyperaaction of the bulbi. Double vision can be elicited. R. pupil rigid to light, L. reacts weakly. Pat. refl. weak, ach. refl. absent. + Romberg. — ataxia. Urination normal. Heart blowing systolic murmur at apex, pulsation i jugulum, and reg. lat. colli. 2nd. aortic sound, perhaps a little hard. 1915 later, pat. refl. absent, refl. of the upper extremitys absent. Anaesthesia and analgesia of R. lower extremity. Ophthalmos. exam. normal. Deadened over the manubrium.

1913. W. R. blood :-, 1915 :-. *Spinal fluid* 1915: W. R. 1.2 cm.³ — 40; 0.8 cm.³ — 100. Cells 40. Nonne-Apelt weakly +.

1913 no antisyphilitic treatment, 1915 after W. R. 20 inunc. and pot. iod.

No. 9. 400, group IV. 63 years old ♀. Denies syphilis. 1905: lightening pains in legs for many years. Had fluid in L. knee-joint, treated with plaster, 1904. Passing paralysis of L. side 10 years ago. 1905, pupils rigid to light, arms normal. L. knee tabetic arthropathy. + ataxia, total absense of refl. Delayed conduction. Diminished sensations (all kinds) of lower extremities as far as knee. Gait tabetic with legs far apart. 1913, Managed at home until 1913. Shooting pains in legs, hearing bad, left squint. Double vision, gait

very bad, almost kicking, only possible with support of 2 persons. Enormous deformity of L. knee. Otherwise unchanged.

W. R. 1913 : . *Spinal fluid* not exam.

1905—06, no *anti-syphilitic treatment*. 1913 no anti-syphilitic treatment.

No. 10. 460, group IV. 67 years old ♂. Denies syphilis. 1919, shooting pains in the legs for about 10 years, otherwise healthy. 1919, pupils small rigid to light. Pat. refl. weak. 1920, lightning pains. L. pat. refl. marked, R. hardly present. Pupils as in 1919. 1922, at times girdle sensations with colic in stomach² and vomiting. Both pat. refl. and Ach. refl. absent. + Romberg. Sensation normal; arms normal as before.

W. R. *Blood* 1919 ÷, 1920 ÷, 1922 : . *Spinal fluid* not exam.

History of Syphilis. W. R. : .

No. 1. 400, group II. 55 years old ♂. Syphilis about 19 years ago, treated with 40 inune, a few injections of calomel and pot. iod. Never had a return since. Ill in summer of 1918 with unsteady L. leg, later also R. Winter 1919 stabbing pains and trouble with urination. In the spring also paresis of legs. 1919 *March*. Pupils react sluggishly to light, well for convergence, mild left ptosis, abdominal refl. absent, similarly with pat. and Ach. refl. Mild ataxia of the legs, gait typically ataxic. Sense of position, stereognostic sense preserved. Hypo- and anaesthesia of the trunk and legs. *April*. Double vision with left-sided abducens paralysis. *Major*. laryngeal crises. L. sided posticus paralysis. Motions previously voluntary, now involuntary. *June*, quite unable to stand on his legs, girdle sensation. Upper extremities: absent tendon refl., no ataxia, strength diminished. Lower extremities: marked ataxia, can hardly move them. Anaesthesia and hypoesthesia as far as the *mammary* line and of both legs, localisation sense bad, sense of position completely abolished. Incontinence of urine and faeces. Declining. Died 15. IX. 1919.

P. M. *Tabes dorsalis*. Broncho-pneumonia.

W. R., *blood*. *March* 1919 ÷, *june* : : *Spinal fluid*: *March* 1919 W. R. ÷, cells 0. Nonne-Apelt ÷.

Treated with 30 inune. Neosalvarsan 4 times. Benzoas hydrarg. as injections, about 50 gram pot. iod.

No. 2. 938, group II. 72 years old ♂. Syphilis 54 years ago. Treatment unknown. Admitted 1893. C. N. S. showed no abnormality. Admitted 1911. Trouble with urination for 3 or 4 years with periods of incontinence. Weak sight in later years. Almost blind in the R. eye. Ophthalmos. exam. atrophy of both optic nerves. Pupils do not react to light, irregular, small. Arms normal. Legs, pat. refl. absent. Plantar refl. normal. No disturb. of sensation. + Romberg. Stabbing pains in the legs, gait ataxic. 1914.

pupils as before. Arms, refl. very weak, but just present. Mild ataxia. Legs, severe ataxia. Ach. and pat. refl. absent. Sensation of touch on the legs diminished. Sharp and blunt point distinguished with difficulty. Sense of localisation definite. Declining. Died 9. V. 1914.

P. M. Tabes, pyelonephritis. Oedema cerebri.

W. R. Blood 1911 \div , 1912 \div , 1914 \div . *Spinal fluid* 1914. *W. R.* \div . Cells 25 a. Glob. 0. alb. 10.

Treated 1913 with Granula Dioscuridis. 3×2 pills from 27. I. to 17. IV. Pot. iod. for a short time.

No. 3. 803. group II. 73 years old ♂. Syphilis 43 years ago, treated with inunc., never later. Previously had urethritis. In the last 2 years pain in the back and legs of stabbing character, gait uncertain, weak sight. 1911, completely blind, pupils entirely rigid, arms normal, legs total absence of refl., gait slightly ataxic. Romberg \div , sense of position for toes abolished, urination normal. 1912—13, constant stabbing pains, increasing ataxia and difficulty in walking. Tremor of R. hand resembling Paralysis agitans. *Stethos.* of the heart nothing abnormal, but slight capillary pulsation. *October* 1913, stethos. of the heart systolic and diastolic murmur over the sternum. Pulsation in the neck, action irregular. Tabes symptoms unchanged. 1914, in bed. Sharp pains in the arms, back and legs of stabbing character. Retention of urine (earlier urethritis). Gets oedema and heart insufficiency. No accurate neurological investigation. Died 6. VIII. 1914.

P. M. Tabes dorsalis. Aortitis, aortic insufficiency, stasis, oedematous hydrothorax, granular nephritis.

W. R. 1911 \div , 1912 \div , 1913 \div . *Spinal fluid* not investigated.

Treated after *W. R.* 1911 with syr. Giberti fortior 1 month. 1913 pot. iod.

No. 4. 2. AH. group II. 32 years old ♂. Syphilis 17 years old. Treated with 24 inunc. 36 injections and 400 pills. 1915, began to suffer with gastric crises, treated twice for this with 24 inunc. and 36 hectin injections, treated again 1917 with arsenic injections, after which increasing weakness of sight leading to blindness. 1918, pupils entirely rigid to light, complete atrophy of L. optic nerve. Arms normal, abdom. refl. present, cremaster refl. absent, pat. and Ach. refl. present, perhaps a little increased, no disturb. of sensation anywhere. Typical gastric crises, stabbing pains in legs, no ataxia, sense of position, and localisation sense normal. 1919, condition almost unchanged, marked crises. 1920, arm. refl. very weak abdom. refl. present, pat. and Ach. refl. absent. Plantar refl. present. Legs otherwise as above. Intense stabbing pains. Hypaesthesia and anaesthesia of corset form from mammary line to about the umbilical transverse line. Attempted suicid. (Sent to St. Ann's Hospital.) *W. R.* blood said to have been always negative. (Note from history in The General Hospital). *W. R.* 1915 \div , before treatment, 1917 \div .

1918 \div . *Spinal fluid* 1918 W. R. \div . Cells no distinct pleocytosis. No increase of albumin.

No. 5. 932, group II. 59 years old ♂. Syphilis 35 years ago. Treated 3 times in the early stages of the disease with 10 \div 28 \div 28 inunc. and 20 injections. 1912, treated for gastric ulcer, former syphilis, chronic alcoholism, anemia. Apart from weak pat. refl. nothing abnormal was found in the C. N. S. 1914, L. pupil larger than R., both react weakly to light. Legs, pat. refl. absent, strength diminished, plantar refl. weak, some ataxia, \div Romberg. Some stabbing pains, gait ataxic. Bowels and urination rather troublesome. Sensitiveness for needle and touch diminished in the legs as far as the middle of thighs. Walk without support. 1915, stabbing pains, bowels and urination sometimes involuntary. Paraesthesia in hands. Cannot walk without support, ophthalmos. exam normal. Refl. pupil rigidity. 1919, arms normal except for some ataxia. Strength normal. Coarse crepitus in the left hip joint. Legs: Very marked ataxia in walking. Muscular tone much diminished. Sense of position abolished for the toes. Ophthalmos. exam. normal, otherwise as before.

1922, cannot walk at all, sits up. Girdle sensation, stabbing pains, trouble with urination and incontinence. Arms: refl. absent, some ataxia. Strength considerably diminishing. Sense of position uncertain in the fingers. Hyperaesthesia for cold on the back, sensitiveness of the trunk otherwise normal. Legs: almost paralytic, marked ataxia, hypotonic, sense of position abolished for toes, feet and knee joints. Coarse grating in L. hip-joint. Delayed conduction. Hyperaesthesia of the legs. Anaesthesia and analgesia as far as the middle of the dorsum of the foot.

W. R. Blood 1912 \div , 1914 twice \div , 1919 \div , 1922 \div . Refuses lumbar puncture. Treated 1914 with pot. iod. otherwise no anti-syphilitic treatment.

No. 6. 81, group II. 47 years old ♂. Syphilis 24 years ago. Treated with 100 inunc. ¹/₂ year ago decreasing strength in legs and some stabbing pains. Pupils react to light, arms normal, knee and Ach. refl. absent. No ataxia, delayed conduction or disturb. of sensation. Romberg weekly —. No other symptoms of tabes. 1915, acute pains in periods, gait unchanged.

Objective symptoms unchanged.

1916—17, conditions stationary.

W. R. 1914 \div , 1915 \div , 1916 \div , 1917 \div .

Spinal fluid 1914. W. R. \div . Cells 0. Nonne-Apelt \div .

Treated 1914 after W. R. 3 inunc. Later 0.1 and 0.8 gm salvarsan at different times.

No. 7. 82 group II. 48 years old ♂. Syphilis when 23 years of age. 30 inunc., none later. 1917, 2 years ago shooting pains and weakness of legs. Treated in hospital (1915), discharged considerably better, fit for work. 1917, frequent desire to urinate, acute stabbing pains, weakness in hands, difficulty in walking especially in dark. Pupils rigid to light. Arms: Strength decreased refl. weak,

otherwise nothing abnormal. *Legs:* Absence of refl. except normal plantar refl., Hypotonic., some atrophy of the muscles, marked ataxia. \div Romberg. Total absence of temperature sense in the legs. Corset anaesthesia of the trunk. No delayed conduction, sense of position preserved. 1918, pupils react neither to light nor accommodation. Extreme ataxia. Incontinence of urine, tenesmus. Disturb. of sensation of the trunk more extensive, acute stabbing pains. Otherwise unchanged.

W. R. 1915 \div , 1917 \div . *Spinal fluid* 1917 W. R. \div . Cells 12 3. Glob. 2. Alb. 15. *Treated* 1915, sublimate mixture + pot. iod. 1917, 9 hectin. injections, syrup. Giberti fortior and neosalvarsan 1.65 gm.

No. 8. 219. group II. 55 years old σ . Syphilis 30 years ago. Treated then, never since. 1913, a short while ago difficulty with micturition, latterly Ischurie paradoxa, slight stabbing pains in the legs. Pupils rigid to light. Ach. and pat. refl. absent. Sensation normal, no ataxia. Romberg \div . No other symptoms of tabes. W. R. 1915 \div .

No. 9. 81. group II. 51 years old σ . Syphilis 27 years ago. Treated then, never later. 1908--1912, in St. Ann's Hospital for paranoia, hallucinations. After discharge increasing weakness in the legs, stabbing pains in the legs. Admitted 1914. Pupils react very sluggishly, pat. and Ach. refl. absent, no other tabes symptoms. Admitted again 1915, 1916, 1917, 1918 and 1921. Tabes symptoms stationary, strength of the legs quite good, no stabbing pains. The only signs of tabes now are the pupils, rigid to light, absent pat. and Ach. refl. 1922 worse again.

W. R. 1914 \div , 1915 \div , 1916 \div , 1917 \div , 1921 \div .

Spinal fluid 1914 W. R. \div . Cells 0. Nonne-Apelt \div .

1921 W. R. \div Cells 2 3. Glob. 0. Alb. 10.

Treated 1914 with 30 inunc. + salvarsan 1.2 gm.

In table VIII above, the 30 cases of tabes developed with a negative W. R. are reported. As will be seen the numbers for the individual groups are very small. Among the 30 cases there are no less than 11 abortive. In the case of the others the following is worth noting. The incubation period (group II.) seems to be longer for these than for the cases in group II. (table I.) which includes all the cases. The age also at which the symptoms appeared is higher. In group IV. however we find that the symptoms begin at a rather younger age (circ. 4 years) which I am unable to explain.

From the symptom-period in the fatal cases and the frequency with which the progression was demonstrated in the living tabetics, it will be seen that those cases which developed with a negative W. R. of the blood cannot in any way be

Table VIII.

Group	No. of cases	Development with — W. R.	Abortive	Tabes developed with — W. R.	Incubation period	Age at which syphilis appeared	Died	Years survived after symptoms	Uncomplicated cases, died after appearance of symptoms.
II	22	13	4	9	about 24 years	51.1	3 (1 complicated)	4	3—4
IV	24	17	7	10		47.4	4 (1 complicated)	5	4—5

Still living group II, 6. Duration of symptoms 4 years.

„ „ „ IV, 6. „ „ „ 4.8 „

Group	No.	Observed for 1 year	No. progression	Progression doubtful	Observed 1—10 years	No. progression	Progression
II	6	2	2	—	4	1	3
IV	6	2	1	1	4	—	4

separated from tabes cases which have had, or in which, a positive W. R., constantly persists.

Summary.

I shall hardly go too far in drawing the following conclusions regarding the question of the prognostic value of the serum reaction in the non-abortive cases of tabes dorsalis.

(1). Tabes cases with a positive W. R. do not seem to have a worse prognosis than those with a negative reaction.

(2). The rendering of a positive reaction negative has no influence on the course of the case.

(3). Cases of fully developed tabes which arise with a negative W. R. have no better prognosis than those which arise with a positive reaction, which persists throughout the whole course of the disease.

(4). Complications due to the syphilitic infection seem to occur rather more frequently in cases with a positive than with a negative reaction, which in itself is not surprising.

(5). Abortive cases of tabes occur both at an early and late age. Those occurring at an early age may either be looked upon as »cicatrices», or as forerunners of new tabetic symptoms or Dementia paralytica. In cases where the spinal fluid is abnormal the danger of a further development of the cerebro-spinal disease is certainly greater than when it is normal. That the serum reaction does not play any prognostic rôle, must also, in view of Dreyfus' investigations be regarded as undoubted. At a late age (from 60 years) abortive cases have a good prognosis quite apart from the result of the serum reaction.

The last-named abortive cases of tabes are chiefly found in the group, 'no syphilis in the history, W.R. —.' and they therefore give this group and also the negative W.R. a stamp of benignity, which the fully developed tabes cases belonging to this group do not possess.

If we have not succeeded in showing that the W.R. of the blood has any prognostic value and thus cannot be used as an indication for treatment, the tables undoubtedly speak in favour of another factor of great importance, namely the age at which the symptoms occur.

Among the 16 cases of tabes occurring before the 50th year a symptom-period of about 15.8 years was found. Among 18 cases occurring after the 50th year a symptom period of about 6.5 years, therefore hardly half as long, was found.

When previously treated tabetics get tabes at a younger age than the untreated, they get an augmentation of their symptom-period, which together with the fact that the W.R. of their blood is, as a rule, weaker than the untreated and therefore more easily yields to treatment, explains the impression one easily gets that we ought to try to make the W.R. negative in order to lengthen the course of the tabes; we shall only be able to arrest its development in the rarest cases. On the other hand the reason one has the impression that a persistent positive W. R. aggravates the prognosis of tabes is, that a persistent reaction is as a rule found in previously untreated syphilitics who acquire tabes at a later age than the treated, and with a strong serum reaction which yields with

difficulty to energetic treatment. The investigations related here strongly indicate that the conclusions which have been drawn from following the W. R. as regards prognosis and which have been built upon the two above-named experiences, are incorrect, because no regard has been paid to the main point in prognosis in cerebro-spinal syphilis — the age at which the symptoms begin. If we take for example, cases of tabes arising about the same age, some with a positive and some with a negative serum reaction during the whole of their courses, the figures given below give great support to the view put forward here.

Gr. I & III. No. of cases 6. Arising at the age of 57.8 years. Duration of symptoms 8 years.

Gr. II & IV. No. of cases 6. Arising at the age of 58.3 years. Duration of symptoms 5 years.

That others factors besides the age at which the tabes symptoms appear, may have an influence upon the prognosis is possible. A more thorough investigation of these, and a comparison of cases where they are present, with others where they are absent may possibly afford us instances in which the W. R. might have prognostic value. It is very difficult to make a prognosis from the clinical picture alone. Only one thing is probably certain, the cases of abortive tabes as defined here, which arise after the 60th year, have a good prognosis. And in this respect one is much more certain than one is about the course of abortive cases occurring at a younger age, which may always later on become polysymptomatic.

The question I hope later on to return to is the prognostic value of the titration of the W. R. It will perhaps be remembered that while some authors would draw a parallel between the malignancy of the syphilitic infection and the strength of the W. R., I have maintained, in the case of late syphilitic disease, that the strength of the W. R. is principally dependent upon whether the patient has been previously treated or not, but it seems to me doubtful whether the clinical benignity or malignancy of the disease influences the strength of the reaction. I feel convinced that the above investigations have fully confirmed my view. It is improbable that the W. R. has a prognostic value in tabes, it is still more improbable that the titration has.

As far as I know no importance has been attributed in

foreign countries to the strenght of the W. R. either, in the prognosis of tabes, except that it has been stated (Nonne) that a strong W. R. in a tabetic is more an indication of a late complication with Dementia paralytica than a weak one is.

Of three of my tabes cases complicated with paralysis there was a negative W. R. in one, in a second the haemolysis was 0 with 0.05 cc., in a third haemolysis was 0 with 0.025 cc. (never previously treated). In contrast to this there were 17 cases¹ with just as strong reactions, which were not complicated with paralysis. The conditions are probably the same as in the case of spinal fluid where tabes cases complicated by paralysis, usually have a strong reaction, but where a weak or even a negative reaction does not guarantee against the occurrence of Dementia paralytica and where numerous tabes cases are found with just as strong reactions which are never complicated by general paralysis.

The Wassermann Reaction of the Spinal fluid.

In later years the investigation of the spinal fluid — introduced by the French clinicians Ravaut, Sicard, Widal and Babinski — has played a part in the prognosis and diagnosis of cerebro-spinal syphilis which seems to far outshine the importance of the serum reaction. One might also expect it to have a far greater significance than that of the blood because the spinal fluid reflects the local changes in the C. N. S., which the blood reaction is unable to do. But this has lead to the investigation of the spinal fluid as a prognostic measure being greatly overestimated, and it is interesting in thies connection to note that Dreyfus, an ardent supporter of the eminent prognostic value of changes in the spinal fluid, in his last published book has partly had to subscribe to the more cautious standpoint already adopted by Nonne. Nonne's interpretation of the prognostic value of changes in the spinal fluid is that a normal spinal fluid in cerebro spinal syphilis means on the whole a better prognosis than a pathological one. But just as the first does not give the person any guarantee that he will not later on get fresh cerebro-spinal

¹ The observation period for these cases was, for the 7 fatal tabetics from 1 (2 X) — 19 years; for the living, for from 2 to 12 years, average 7.3 years.

symptoms, or that those present will not get worse, so a pathological spinal fluid need by no means always indicate that the patient will later be attacked by cerebro-spinal syphilis. To the intensity of the changes found Nonne attributes no great prognostic value beyond the fact that a very strongly positive reaction and a considerable increase in the amount of globulin (phase I) indicate to a greater extent than slight changes, the possibility that Dementia paralytica is coming on. Nonne attributes no great prognostic value to the lymphocytosis, partly because it may change somewhat in examinations which follow quickly upon one another, and partly because it is principally an expression of the meningeal inflammation which need not necessarily be proportional to the intracerebral or intraspinal inflammation which is the main cause of the occurrence of the symptoms.

In the following I shall chiefly limit myself to the prognostic significance of the W. R. of the spinal fluid in *Tabes dorsalis*. Unfortunately my material is small as only 63 out of 111 cases were punctured, and in a large number of the cases the puncture was first made several years after the inception of the disease, after the patient had been treated more or less vigorously. Lastly the puncture was only repeated in 11 cases with an interval of ³1 to 6 years. With regard to the limited extent of my material I had to omit the division into groups which I carried out in the case of the serum reaction, a classification which was so much the more difficult to make as each of the four groups had to be divided into two sub-groups, cases with a positive and negative W. R. of the spinal fluid.

+ W. R. + lymphocytosis + globulin increase 10						Cell content over 6 regarded as pathological. Nonne-Apelt distinct opalescence or more than 2 globulin 30 albumin Bisgaard, as pathological.	
+	>	—	>	—	>	2	
—	>	+	.	—	>	5	
+	>	—	>	—	>	1	
—	.	+	>	—	>	3	
—	>	—	>	+	.	1	
—	.	+	>	—		6	

Even if it is most usual, as the above figures show, that a positive W. R. is associated with lymphocytosis and increase of globulin (10 out of 28 cases), we may meet both these changes alone together with a positive W. R., — most frequently the

lymphocytosis. It seems to be rare for the W. R. to be the only pathological phenomenon.

The frequency with which a positive W. R. is found in the spinal fluid is rather differently reported. Nonne considers it present in about 100 % when the titration is made with rather large quantities of fluid (1 c. c.) which was always done in my cases. But Nonne later states (p. 144) that he found the spinal fluid absolutely normal in 9 out of 44 undoubted tabes cases. Eskuchen¹ states that the reaction is only positive in 70 %, and Eichelberg² finds it still more rarely, in 27 out of 49 patients and Boas³ in 20 of 34 cases. But there is a consensus of opinion that a positive W. R. in tabes is very resistant to treatment⁴ (Nonne, Eskuchen). There is therefore reason to believe that when we meet in a case of tabes treated or untreated, a positive W. R. of the spinal fluid late in the disease, the reaction has, as in the case of the blood reaction, been positive in the earlier stages of the disease. The only series of experiments known to me which deal with this fact is that of Dreyfus. On the 5 cases he found a positive W. R. in renewed investigation, all had had a positive reaction at the first test up to 6 years previously. On the other hand the reaction was negative later, when it had been negative at the first test. This is therefore the same state of affairs as is found in the serum reaction, as shown by the author.⁵

The number of positive reactions constitute only 20 out of 63 tests in my material, therefore hardly a third, a figure which is strikingly low. In 25 cases the spinal fluid was investigated shortly after the appearance of the symptoms without previous treatment. A positive reaction was obtained only 8 times, therefore with the same frequency, which speaks in favour of the power of resistance of the reaction against treatment.

In the individual groups the reaction was as follows.

In 11 cases the puncture was repeated in an interval of from ³/₄ to 6 years. In 6 of these the W. R. was positive both in the blood and spinal fluid at both investigations (with

¹ Die Lumbalpunktion, Berlin 1919.

² Med. Klinik 1912, p. 1187.

³ Poas die Wassermannsche Reaktion, s. 126, 1922.

⁴ Thus Jennerich says (p. 99): All chronic meningitis cases (as do a number of cases of tabes) exhibit, even some time before the clinical symptoms, high and extremely resistant Wassermann titres in the spinal fluid.

⁵ Thaysen Ugeskrift f. Læger 1922: 1.

Total No. of cases	Abortive		Polysymp- tomatic		Group	
	+	-	+	-		
	W. R.	W. R.	W. R.	W. R.		
20	1	—	9	10	I	+ Syphilis in history + W. R. in blood
8	—	—	—	8	II	+ „ „ „ — „ „
24	1	3	7	13	III	— „ „ „ + „ „ „
11	—	2	2	7	IV	— „ „ „ — „ „

up to 6 years interval) in spite of intercurrent treatment. In 4 cases the W. R. was positive in the blood and negative in the spinal fluid. The serum reaction disappeared after treatment in 2 cases, and persisted in 2 others. The spinal fluid was constantly negative. Finally a negative serum reaction and a positive spinal fluid reaction was found in 1 case which persisted in spite of treatment for at least 5 years.

The table below gives an idea of the prognostic value of the W. R., the abortive cases (7) being excluded.

Dead.

+ W. R. in spinal fluid. Total 8. Progression 7. Doubtful 1. None 1.
 - W. R. „ „ „ „ 10. „ 9. „ 1. „ „

Living.

Observed up to 1 year.

+ W. R. in spinal fluid. Total 0.

- W. R. „ „ „ „ 3. Progression 1. Doubtful 1. None 1.

Observed for more than 1 year.

+ W. R. in spinal fluid. Total 10. Progression 7. Doubtful 1. None 2.

- W. R. „ „ „ „ 23. „ 14. „ 4. „ 5.

The above table does not favour the view that a positive W. R. to a greater extent than the negative indicates a progressive course of polysymptomatic tabes.

In the 7 abortive cases a positive W. R. was found twice. In one of these general paralysis occurred later the other pursued its abortive course till death took place when the patient was 65 years old. In all the other cases the W. R.

was negative. In these cases only, the W. R. seems to have some prognostic value.

The question still remains as to whether a strong W. R. predisposes more to the development of Dementia paralytica than a weak one. I have the results of the titrations in 17 cases. They are divided up as follows.

Haemolysis 100	with 0.1 cc. fluid	2 cases.	(Observed for 5 years till death, without psychic disturbances).
» 100	» 0.2 »	» 7 »	(2 developed Dementia paral.).
» 100	» 0.3 »	» 5 »	(No psychic disturbances. Observed up to 6 years).
» 100	» >0.3 »	» 3 »	(No psychic disturbances. Observed for 3 years).

Further, 1 case was associated with a W. R. which was negative both in the blood and spinal fluid. Cells 15. Globulin 5. Albumin 20. and later Dementia paralytica.

In so far as the 2 cases of Dementia paralytica with a positive W. R. of the spinal fluid occur among the strong reactions the assumption is correct, but as will be seen a just as strong or stronger reaction may still more frequently be found although the patient does not later on show psychic disturbances. Judging from this rather limited material the prognostic value of the titration of the W. R. of the spinal fluid, with respect to the later appearance of general paralysis, must be adopted with a certain amount of caution.

Summary.

1) It must be regarded as doubtful whether the positive W. R. of the spinal fluid has any prognostic value in polysymptomatic tabes.

2) On the other hand a negative reaction rather than a positive one seems to promise the absence of later progression in the abortive cases.

3) Even though dementia paralytica according to the experience of others and partly also to that of my own, develops more often with a strong reaction of the spinal fluid, we find in many cases of polysymptomatic tabes a stronger or just as strong reaction without the danger of development of general paralysis.

The W. R. in this material was only positive in about a third of the cases.

Literature. Text-books and Monographies.

Petrén: *Lærebog i intern Medicin* Bd II. Schaffer: Lewandowsky Handbuch d. Neurologie. Bd II. 1911. Sachs: Osler and Me Crae: *A System of Medicine*. Vol. 5. Müller: Mohr and Staehelin: *Handbuch der inn. Medizin*. Bd V. 19. Oppenheim: *Lehrbuch der Nervenkrankheiten*. 6th Edition 1913. Déjerine: *Maladies de la moelle epinaire* in Brouardel and Thoinot: *Nouveau traité de Médecine*. 1913. Pierre Marie: *La pratique neurologique*. Pierre Marie: *Lectures on diseases of the spinal cord*. London 1895. Church Peterson: *Nervous and mental diseases*. Philadelphia 1919. Gowers and Taylor: *Diseases of the nervous system*. 1899. Nonne: *Syphilis u. Nervensystem* 1922. Gemmerich: *Die Syphilis des Zentralnervensystems*. 1921.

Ueber Sinnesempfindung und Vorstellung aus anatomisch-klinischem Gesichtspunkte

von

S. E. HENSCHEN,

Stockholm.

Wie wünschenswert es ist die einfachsten und elementärsten Termini und Begriffe aufzuklären und ihre Bedeutung zu fixieren, ist von selbst klar und einer Motivierung kaum nötig. Es ist nämlich einleuchtend, dass, wenn schon über diesen einfachen Begriffen eine Unklarheit ruht, so werden die zusammengesetzten, in die die einfacheren als Bestandteile eingehen, noch dunkler und mehrdeutig. Jeder, der auf diesem Gebiete arbeitet, bemerkt, dass indessen auf diesem viel Unklarheit existiert, wie ich mehrmals (1919) hervorgehoben habe, und dies neulich von unserem Sinnesphysiologen HJ. ÖHRWALL in seiner Schrift: Über Sinnes-eindrücke dargetan wurde. Auch zeigt es sich, dass sowohl in den fremden wie in unserer schwedischen Sprache die hierhergehörigen Wörter oft nicht fixierten und scharf abgegrenzten Begriffen entsprechen und dass sowohl der Sprachgebrauch wie die Sprachform oft recht dunkel und mehrdeutig sind, indem dasselbe Wort in verschiedenem Sinn sowohl von dem Volke als auch von den Männern der Wissenschaft gebraucht wird.

Hier beabsichtige ich zuerst einige der elementarsten Termini und Begriffe wie Empfindung, Wahrnehmung, Vorstellung, Erinnerung abzuhandeln, welche Worte in der Physiologie, Psychologie und der Volkssprache oft promiscue gebraucht werden. Schwedisch wurden diese Worte mit »Förnimmelse, Warseblif-

ning (Iakttagelse), Föreställning und Erinring oder Minne»übersetzt. Weder in der Französischen noch Englischen Sprache macht man immer einen scharfen Unterschied zwischen »Perception, Conception, Apperception, Representation, Sensation, Observation» usw. oder den entsprechenden Wörtern; sie werden oft promiscue gebraucht.

So auch in den deutschen Wörterbüchern z. B.: In SACHS-VILLATTES' Musterlexikon wird Empfindung mit Sensation und zugleich Sentiment, teils auch mit dem Effekt einer Reizung in französisch übersetzt, aber Perception wird nicht erwähnt.

Wahrnehmung wird mit »Perception, Observation» und Auffassung mit »Conception, Intelligence, *Appréciation, Interprétation*» wiedergegeben.

Die ältere Geschichte der Lehre von den Sinnesempfindungen und Vorstellungen (Wahrnehmungen) fällt mit der Geschichte der Philosophie zusammen. In der modernen Zeit lassen sich, mit Ausschluss der rein philosophischen Anschauungen, in bezug auf die Auffassung der Empfindungen, Wahrnehmungen und Vorstellungen wesentlich drei Richtungen bemerken — eine wesentlich philosophische, eine rein psychologische und eine rein naturwissenschaftliche. Zur ersten gehört der Bonner Psycholog LIPPS, zur zweiten gehören WUNDT und STUMPF, zur dritten HELMHOLTZ und ÖHRWALL; zwischen den Psychologen und der letzten Schule steht ZIEHEN, welcher sowohl anatomisch-klinisch wie rein psychologische Gesichtspunkte berücksichtigt.

Wir werden zuerst dem Philosophen LIPPS das Wort geben.

In seiner Schrift: Das Selbstbewusstsein, Empfindung und Gefühl (Grenzfragen des Nerven- und Seelenlebens, 1901) geht LIPPS in seiner Auseinandersetzung des Seelenlebens vom »ICH» als etwas Primäres, Grundwesentliches und für sich Bestehendes, Selbständiges aus. »Bewusstseinsinhalte, Empfindungen, Vorstellungen *sollen* das ICH *machen*. In der Tat *macht* das ICH die Bewusstseinsinhalte, Empfindungen, Vorstellungen.» »Das ICH, auf das die gleichzeitig gegebenen Bewusstseinsinhalte bezogen erscheinen, ist EINES. Es verbindet also, vermöge dieses Bezogen-seins, sie alle zur Einheit, nämlich zur Einheit des Bewusstseins. — — — Das ICH ist nicht nur der Zusammenhang der Bewusstseinsinhalte, sondern es ist das, was diesen Zusammenhang schafft (S. 12, 13).

»Empfindung ist für viele einmal der Empfindungsinhalt, das andere Mal eine Empfindung. Analog gilt von der Wahrnehmung

und der Vorstellung —. Man lässt Empfindung und Empfindungsinhalte, ebenso Vorstellung und Vorstellungsinhalte auch wiederum ganz und gar durcheinander, laufen. — Erst die Psychologen haben die Verwirrung geschaffen. — Die Empfindung hat überhaupt keinen Ort. Sie ist in mir, aber nicht räumlich, sondern im Sinn der Zugehörigkeit zu mir (S. 10). In der Tat erlebe ich das Rot (S. 11).

»Und was ist nun die Empfindung im Unterschied vom Empfindungsinhalt oder vom Empfundenen?« Man kann sagen, die Empfindung ist der Vorgang oder Hergang des Empfindens, d. h. der Vorgang oder Prozess, durch welchen es geschieht, dass in einem gegebenen Augenblick ein Empfindungsinhalt z. B. ROTH da ist. *Empfindungsinhalt ist nur ein spezieller Name für Bewusstseinsinhalt* (S. 10—11). Auch der unmittelbar erlebte Sinn des Wortes »Empfindung« besteht in der Beziehung zum ICH, natürlich zum unmittelbar erlebten ICH. — Zum gleichen Resultate führt die Betrachtung der Worte »Vorstellung« und »Vorstellungsinhalte«.

Dagegen sind *Gefühle* Elemente oder Bestimmungen meiner selbst. Sie sind Ichinhalte oder Ichqualitäten — das GefühlsICH — das Ichgefühl (S. 14). Wir müssen das Gefühl begrifflich abgrenzen, vor allem gegenüber den eben so unmittelbar erlebten Empfindungsinhalten (S. 13). Der Gegensatz der Empfindungsinhalte und der Gefühle ist der fundamentalste innerhalb der Psychologie (S. 16). Empfindungsinhalte nennt man auch Gefühle. Diese Gefühle aber seien auf Empfindungsinhalte zurückzuführen, in der Tat sind Gefühle von Körperempfindungen unabhängig (S. 26).

»Das GefühlICH oder das Ichgefühl erkennen wir als das primäre ICH und den Kern jedes Ichbewusstseins »und« um diesen Kern liegend die verschiedenen Aussenzonen des ICHS und ihm zu Grunde liegend das reale ICH (S. 42). Das reale ICH verhält sich zum ICH des Ichgefühls analog wie sich der reale Ton — zu dem unmittelbar ergebenden Ton (S. 41). Das Wesen des realen ICHS ist das Empfindende, Vorstellende, Wollende im Sinne des realen Substrates der als Empfindung, Vorstellung, Fühlen, Wollen bezeichneten Tatstände oder Vorgänge. Es ist mit einem Worte die PSYCHE« (S. 38).

In der Tat wissen wir, dass Bewusstseinserscheinungen an das Gehirn gebunden sind (S. 32). »Das Rätsel des Bewusstseinslebens könnte tiefer liegen, als eine materialistische Gehirnpsychologie sich träumen lässt.«

Ebenso deutlich drückt sich LIPPS in bezug auf Empfindung und Bewusstsein in seinem Leitfaden der Psychologie aus (1906): »Ich kann keinen Empfindungsinhalt haben oder erleben, ohne damit zugleich das Ich unmittelbar mit zu erleben. Dies unmittelbar erlebte Ich nennen wir das Bewusstseinsich (S. 2).«

Aus diesen Auszügen geht hervor, dass LIPPS die Empfindungen als Ausdrücke des primären bewussten Icus auffasst, und dass sie also immer bewusst sind und nur als Äusserungen des Bewusstseins existieren. Ebenso verhält es sich mit den Vorstellungen.

LIPPS geht, wie es einleuchtet, von apriorischen Deduktionen aus, die von dem Naturforscher kaum acceptiert werden können, indem LIPPS aus dem Ichbegriffe die Empfindungen und Vorstellungen hervorkonstruiert. Sein Lehrgebäude lässt sich deshalb nicht von naturwissenschaftlichem Gesichtspunkte aus überhaupt kritisieren und ist einer solchen Kritik nicht zugänglich.

Die Psychologen definieren indessen die Sinnesempfindung recht verschieden. Der Altmeister WUNDT sagt: »Eine Vorstellung in dem hier bezeichneten Sinne ist nun etwas zusammengesetztes.« Aus einer Analyse geht es hervor, dass sie aus »nicht weiter — — zerlegbaren« Elementen besteht. »Wir nennen diese psychologischen Vorstellungselemente Empfindungen« (Empfindungen blau, gelb etc.). »Dieser Gebrauch des Wortes Empfindung hat sich — — erst in der neueren Psychologie ausgebildet. Und diese Empfindungen werden von den Sinnesreizen hervorgerufen.« (Vorles. über Menschen- und Tierseele 1919. S. 23. 24.)

Weiter sagt WUNDT (ibid. S. 551): »Eine isolierte Empfindung, ausser Verbindung mit anderen Empfindungen und Vorstellungen stehend, würde sich uns weder subjektiv noch objektiv durch Bewusstseinssymptome verraten. Da uns aber die Analyse der Vorstellungen auf Empfindungen als letzte Elemente zurückführt, so liegt es nahe anzunehmen, dass der Zustand des einfachsten Empfindens und Fühlens der primitive seelische Zustand sei.« Die Empfindung ist nach WUNDT (Grundris 1920. S. 34) »Erzeugnis einer Analyse und Abstraction« und existiert also nicht selbstständig.

Weiter S. 552: »Giebt es doch kein anderes Merkmal, an dem sich der Empfindungsinhalt eines Erinnerungs- oder Phantasiebildes von dem einer Sinneswahrnehmung unterscheiden liesse, — — — so liegt nicht der geringste Grund vor, jenen Unterschied der Erinnerungen von den Sinneswahrnehmungen von der physiologischen Seite aus in etwas anderem zu sehen als eben in

der verschiedenen Intensität der Erregungsvorgänge» — — Und weiter: (S. 553) »Insofern jeder Begriff eine Vorstellung verlangt, die als Zeichen des Begriffes dient, diese aber wiederum nicht ohne Empfindungsinhalt möglich ist, wird auch das Denken eines Begriffes von einem Erregungsvorgang in irgend welchen Sinnescentren begleitet sein.»

Demnach scheint jedem Begriff und jeder Vorstellung ein Empfindungsprozess zugrunde zu liegen und diese immer mit einander verbunden zu sein. »Die Vorstellung«, sagt WUNDT »enthält Empfindungen als ihre Bestandteile. Man hat darum auch die Empfindungen einfache Vorstellungen genannt« (Grundr. I. 292). Also seien die *Empfindungen und Vorstellungen in der Tat derselben Art*, aber jene haben doch grössere Intensität, und sind einfacher als die Vorstellungen, was wohl auch von der Mehrzahl der Psychologen angenommen wird. »Diese zentralen Empfindungen beruhen auf der unmittelbaren Reizung jener zentralen Sinnesflächen« und sollen bewusst sein.

Auch die älteren Psychologen, wie vor anderen HUME, haben sich dahin ausgesprochen, dass Vorstellungen und Empfindungen (Impressionen) sich nur durch den Grad der Lebhaftigkeit unterscheiden, indem diese lebhafter sind (Ziehen, Leitfaden 1920. S. 274).

In jüngster Zeit hat auch CARL STUMPF eine ähnliche Stellung eingenommen (Empfindung und Vorstellung. Abhandl. der Preuss. Akad. d. Wissensch. 1917). Anfangs sagt er: »Aber wir wissen noch nichts Definitives darüber, wie sich überhaupt blosse Vorstellungen von den ursprünglichen Sinnesindrücken unterscheiden. Vielmehr stehen die beiden Grundanschauungen, die eines spezifischen und die bloss eines graduellen Unterschieds, noch schroff gegenüber.« »Die Ausdrücke Empfindung und Vorstellung sollen zunächst sowohl Gruppen von Bewusstseinsinhalten also das Empfundene und Vorgestellte, als auch das Bewusstsein von diesen Inhalten, das Empfinden und Vorstellen, bezeichnen. — — — Man nennt den hier gemeinten Unterschied auch den der Wahrnehmungsvorstellungen gegenüber den Gedächtnis- und Phantasievorstellungen, wobei also der Ausdruck Vorstellung selbst in einem weiteren Sinne — — verstanden wird. Doch gebrauchen wir Vorstellung nur — — in dem prägnanten engeren Sinne, indem die Vorstellung der Empfindung gegenübergestellt wird.«

Der Weg, das Problem zu lösen, läuft nach STUMPF

auf möglichst genaue Selbstobservation hinaus. Doch darf man die systematisch-experimentelle Methode nicht als die alleinseigmachende ansehen. (S. 4). — — Dabei kam KORRKA auf Grund seiner Versuche zur Ansicht, dass sich die gewöhnlich angeführten Unterscheidungsmerkmale, selbst das des Intensitätsunterschiedes für Empfindungen und Vorstellungen als unwesentlich erwiesen haben. Andererseits suchte man das Problem durch objektive Beobachtungen Anderer zu lösen. STUMPF suchte sich der Selbstbeobachtung zu bedienen und zwar durch Beobachtungen des Tonsinnes, speziell durch die Vergleichung vorgestellter und empfundener Töne. STUMPF erwartet indessen zur Entscheidung des Problemes kein neues wesentliches Material (S. 9), sondern schliesst sich den theoretischen Anschauungen an. Er findet dabei eine Unterscheidung durch spezifische Verschiedenheit der Inhalte in Hinsicht der Qualität, die die Grundeigenschaft der Empfindung ist, ob z. B., Blau, Rot etc. empfunden wird.

Bei den Tönen ist es noch strittig, worin man das qualitative Moment zu suchen hat, in der Tonhöhe oder der musikalischen Qualität. Die Antwort wird indessen negativ lauten: »es besteht kein charakteristischer Unterschied. Man vermag sich jede Tonqualität, jede Tonhöhe und jede vorher gehörte Klangfarbe ebenso vorzustellen wie zu empfinden« (S. 11), wobei der Verfasser sich allerdings des optischen Vorstellungsbildes der Instrumente bediente. In Hinsicht der Intensität fand STUMPF einen Unterschied zwischen empfundenen und vorgestellten Tönen.

Nach EBBINGHAUS haben die Vorstellungen neben dem Stärkeunterschied, die ihnen mit den Empfindungen gemeinschaftlich sind, auch noch Unterschiede der Lebhaftigkeit. Diese Unterschiede sollen der Art nach verschieden sein.

Weiter fand LOTZE, wie auch später WERNICKE, bei den Empfindungen eine Organempfindung. STUMPF dagegen fand keinen Unterschied in den spezifischen Verschiedenheiten der Akte.

Aus der ausführlicher Diskussion in STUMPFs Schrift, die sich hauptsächlich auf Selbstbeobachtung stützt, geht hervor, dass STUMPF überhaupt einen spezifischen Unterschied zwischen Empfindung und Vorstellung bestreitet. Indessen hat man den Eindruck, dass die Beweise und Gegenbeweise bei der Selbstbeobachtung eher subjektiv als objektiv zu sein scheinen. Und die subjektiven Beobachtungen sind, wie HELMHOLTZ betont, recht trügerisch (Physiol. Optik. 1867. S. 432).

ZIEHEN dagegen unterscheidet scharf die Empfindung von der Vorstellung, aber, sagt er, an jede Empfindung schliesst sich das bewusste Spiel der Motive oder die Association an (also ist sie eine Vorstellung, nach ÖHRWALL) und sogleich wird ein Erinnerungsbild des Empfundenen (z. B. einer gesehenen Rose) niedergelegt. Dieses Erinnerungsbild wird als eine Vorstellung bezeichnet. Aber diese Erinnerungsbilder oder Vorstellungen sind von den Empfindungen selbst auch qualitativ wesentlich verschieden (Leitfaden, 1920, S. 273), und es besteht nicht nur ein Intensitätsunterschied, sondern ein qualitativer Unterschied zwischen Empfindung und Vorstellung. Worin besteht nun der qualitative Unterschied zwischen Empfindung und Vorstellung? Darauf antwortet ZIEHEN: »Die Empfindung ist derjenige psychische Prozess, welcher durch den gegenwärtigen Reiz verursacht wird, die Vorstellung derjenige Prozess, welcher mit dem Schwinden des Reizes anstelle der Empfindung tritt. Eine Definition dieses Unterschiedes giebt es nicht, sondern nur einen Hinweis auf das persönliche Erleben (S. 274). Die Empfindung unterscheidet sich von der Vorstellung durch das Merkmal der sinnlichen Lebhaftigkeit.»

Die Empfindung verschwindet fast momentan mit dem äusseren Reiz. Damit erlischt die Rindenerregung jedoch nicht ganz, die Hirnrinde kehrt nicht wieder völlig in den Status quo ante zurück, irgend eine materielle Veränderung, eine Spur, bleibt bestehen. Dabei geschieht dies durchaus unbewusst. Davon merken wir nichts. Dies vollzieht sich ganz unbewusst oder latent. Dabei bleibt — gar *nichts Psychisches* zurück, sondern nur eine dauernde *materielle* Veränderung. Zum latenten Erinnerungsbild tritt das bewusste Erinnerungsbild oder die Vorstellung (S. 276). Alle unsere Vorstellungen setzen sich aus Residuen von Empfindungen zusammen und gehen auf sie zurück.

Der Erregung zahlreicher Ganglienzellen der Sehsphäre entspricht die Gesichtsempfindung. Empfindung und Vorstellung werden an verschiedene Elemente der Hirnrinde geknüpft (S. 279), jene an die Sehrinde, diese an die laterale Occipitalrinde. Unsere meisten Erinnerungsbilder sind indessen nicht einfach, sondern zusammengesetzt, und zwar aus Partialvorstellungen, die in assoziativer Verbindung mit einander stehen.

Aber auch »jede Empfindung ist bewusst« und »wenn ich von einer bewussten Empfindung spreche, ist dies ein Pleonasmus« (S. 307). Die Empfindungen haben drei Eigenschaften, die Qua-

lität, die Intensität und den Gefühlston. Hierzu kommt noch der räumliche und zeitliche Charakter der Empfindung (S. 3).

ZIEHEN unterscheidet also die Empfindung scharf von der Vorstellung durch die sinnliche Lebhaftigkeit und durch ihre Momentaneität, sie ist ebenso wie die Vorstellung bewusst, aber in der Sinnesfläche im Gehirn gebildet. ZIEHEN behandelt also sein Thema sowohl von psychologischem wie von klinischem Gesichtspunkte. Seine klinischen Anschauungen scheint er sowohl von dem Hamburger Ophthalmologen HERMANN WILBRAND wie vom Verf. dieser Schrift geholt zu haben, doch ohne diese als Gründer dieser wichtigen Anschauungen oder die Bedeutung ihrer Leistungen auf diesem fundamentalen Gebiete zu erwähnen. Denn erst nach der Entdeckung des Sehzentrums wurde es möglich überhaupt eine getrennte Lokalisation der Sehempfindungen und der Sehvorstellungen zu diskutieren oder das Problem zu lösen.

ZIEHENS diesbezügliche Theorie kann in folgenden vier Sätzen zusammengefasst werden: Die Empfindungen sind die einfachsten, elementaren psychischen Funktionen, sind bewusst und in den Sinnesflächen gebildet und von den Vorstellungen durch ihre sinnliche Lebhaftigkeit scharf unterschieden.

Wenn die eben erwähnten Psychologen bei ihren Definitionen und der ganzen Behandlung, dieses Themas, der subjektiven Beobachtung und der Intuition recht viel schätzten, so geht HELMHOLTZ in seiner Darstellung in der »Physiologischen Optik« (1867 und 1896) von rein naturwissenschaftlichen Gesichtspunkten und objektiven Experimenten aus. »Unser Zweck«, sagt der berühmte Physiologe, »ist wesentlich nur das Empfindungsmaterial, welches zur Bildung von Vorstellungen Veranlassung gibt, in denjenigen Beziehungen zu untersuchen, welche für die daraus hergeleiteten Wahrnehmungen wichtig sind« (1867, S. 427). Dagegen befasst H. sich nur nebenbei mit der psychischen Seite des Themas. »Wir werden die Ermittlung und Beschreibung dieser psychischen Tätigkeiten nicht als einen wesentlichen Teil — — betrachten, weil wir dabei den Boden sicherer Tatsachen — — kaum würden festhalten können« (S. 427).

In bezug auf die Wahrnehmungen sagt er: »Was wir unmittelbar wahrnehmen ist — — stets nur die in den Nerven fortgeleitete Veränderung, welche wir als den Zustand der Reizung oder Erregung des Nerven bezeichnen« (S. 296). »Jede Erregung, welche eben fähig ist den Sehnerven in Erregung zu versetzen, bringt Licht-

empfindung hervor» (S. 300). Wir benutzen die Empfindungen, welche Licht in unserem Lichtapparat erregen, um uns aus ihnen Vorstellungen über die Existenz, die Form und die Lage äusserer Objekte zu bilden. Dergleichen *Vorstellungen nennen wir Gesichtswahrnehmungen*. Da Wahrnehmungen äusserer Objekte also zu den Vorstellungen gehören und Vorstellungen immer Akte unserer psychischen Tätigkeit sind, so können auch die Wahrnehmungen immer nur vermöge psychischer Tätigkeit zu stande kommen und es gehört deshalb die Lehre von den Wahrnehmungen schon eigentlich dem Gebiete der Psychologie an.» (S. 427).

In bezug auf den *Grad der Bewusstheit* dieser Tätigkeit äussert HELMHOLTZ. Die psychischen Tätigkeiten, durch welche wir zu dem Urteile kommen, dass ein bestimmtes Objekt von bestimmter Beschaffenheit an einem bestimmten Ort ausser uns vorhanden ist, sind im Allgemeinen *nicht bewusste Tätigkeiten*, sondern *unbewusste*. Sie sind in ihrem Resultate einem *Schluss* gleich, indem wir aus der beobachteten Wirkung auf unsere Sinne die Vorstellung von einer Ursache dieser Wirkung gewinnen, während wir in der Tat direkt doch immer nur die Nervenregungen, also die Wirkungen wahrnehmen können, niemals die äusseren Objekte. Sie erscheinen aber von einem Schluss — sich dadurch zu unterscheiden, dass ein solcher ein Akt des bewussten Denkens ist. — — Indessen mag es erlaubt sein, die psychischen Akte der gewöhnlichen Wahrnehmung als *unbewusste Schlüsse* zu bezeichnen. — Doch die Ähnlichkeit der Resultate solcher unbewussten und der bewussten Schlüsse unterliegt keinem Zweifel (Vergl. 1 Aufl. 1867. S. 430).

In bezug auf die *Zuverlässigkeit der Empfindungen* sagt HELMHOLTZ: In Fällen ungewöhnlicher Erregungsweise der Sinnesorgane werden unrichtige Vorstellungen von den Objekten gebildet und man hat solche Fälle früher mit den Namen *Sinnestäuschungen* belegt. Es ist klar, dass es in solchen Fällen nicht eine unrichtige Tätigkeit des Sinnesorgans und des dazu gehörigen Nervenapparats ist, welche die Täuschung hervorbringt. Beide können nicht anders als nach den Gesetzen wirken, welche ein für alle Mal ihre Tätigkeit beherrschen. Es ist vielmehr eine *Täuschung in der Beurteilung* des dargebotenen Materials von Sinnesempfindungen, wodurch eine *falsche Vorstellung* entsteht (S. 429).

Die Empfindungen sind teils einfacher Art, teils zusammengesetzte, und HELMHOLTZ hebt die Schwierigkeit hervor diese zu analysieren. (Die Empfindungen sind nach H. bewusst.)

Den HELMHOLTZschen Anschauungen hat sich der Upsalaer

Sinnesphysiologie HJ. ÖHRWALL in einer ausführlichen Schrift: Analyse der Sinneseindrücke, 1919, eng angeschlossen.

ÖHRWALL analysiert diese Eindrücke und hebt zuerst hervor, dass sich die Vorstellungen aus den Empfindungen bilden, dass sich doch die Grenzen zwischen den Empfindungen und Vorstellungen bestimmen lassen. Dabei begreift er unter Vorstellung auch die mit verschiedenen Worten wie Wahrnehmung, Perception, Apperception, Observation, Auffassung usw. bezeichneten psychischen Prozesse. Er nimmt also Vorstellung in einer weiteren Bemerkung als sie von Anderen aufgefasst wird. Alle diese Worte bezeichnen einen höheren psychischen Prozess als die einfache Empfindung.

ÖHRWALL hebt weiter hervor, dass eine grosse Anzahl von Vorstellungen oft als Empfindungen rubriziert werden. Eine Empfindung lässt sich überhaupt nicht beschreiben oder definieren, jedoch haben wir davon eine umfassende Erfahrung. Die Empfindung ist ganz subjektiv, aber wird durch die wiederholte Erfahrung gedeutet und dadurch zur Vorstellung umgebildet. In der Sprache bezeichnet Empfindung sowohl die Ursache, das Objekt der Empfindung, den empfundenen Gegenstand wie den Prozess der Empfindung, das Empfinden selbst.

ÖHRWALL betont weiter, dass die Empfindungen an sich weder als äussere noch als innere bezeichnet werden dürfen, dagegen bezeichnen die Vorstellungen etwas Äusseres oder Inneres. Die Worte Schwarz, Weiss, Blau sind Namen für Empfindungen, aber für Vorstellungen, wenn das Wort eine Beurteilung involviert. Die Vorstellung ist durch einen Abstraktionsprozess gebildet und findet sich nicht beim neugeborenen Kind, aber kommt durch die Erfahrung und Erinnerungsbilder zustande.

ÖHRWALL hebt hervor, dass die Empfindungen nur selten wirklich einfach, sondern gewöhnlich zusammengesetzte Komplexe von einfacheren Empfindungen sind. Die gewöhnliche Definition, dass die Empfindungen nicht weiter zerlegt werden können (WUNDT, EXNER) ist also nicht zutreffend. Dagegen fliessen oft die zusammengesetzten Empfindungen, wie z. B. ein musikalischer Akkord, zu einem einheitlichen Sinneseindruck zusammen. So verhält es sich in der Regel in bezug auf die Sehempfindungen. Der Reiz mehrerer Zapfen fliesst zu *einem* Seheindruck zusammen; dieser besteht aber aus mehreren einfacheren. Man muss demgemäss zwischen *einfachen* und *einheitlichen Empfindungen*, resp. Sinneseindrücken unterscheiden.

ÖHRWALL hat Beobachtungen über die Bewegungen des Auges, selbst bei scharfem Einstellen eines leuchtenden Punktes, gemacht und gefunden, dass immer minimale Bewegungen dabei stattfinden, indem das Auge im Mittel selbst 14 bis 18 Zapfen betastet. Er schliesst daraus, dass keine reine, einfache Empfindung vorliegt, sondern dass sich dabei eine Vorstellung bildet, indem gewisse Eindrücke aus anderen Sinnesorganen dem Betrachtenden zugeführt werden.

Während unsere Empfindungen immer richtig sind (HELMHOLTZ), so sind dagegen unsere Vorstellungen mehr oder weniger falsch, indem diese, wie FECHNER sagt, nur ein schwacher Widerschein der reichen Menge der Qualitäten der Gegenstände sind. Dabei spielt die Tätigkeit des Wiedererkennens eine grosse Rolle, die aber von der Übung abhängt. Der Eindruck des Gegenstandes wird oft durch die Phantasie komplettiert. Deshalb müssen die Vorstellungen immer unvollständig und also unrichtig sein. Die Vorstellungen sind Abstraktionen, die nie der Wirklichkeit völlig entsprechen: sie sind deshalb fast immer falsch und eben dadurch als Vorstellungen gekennzeichnet, denn Empfindungen sind immer wahr, wie auch HELMHOLTZ behauptet und betont.

ÖHRWALL gibt danach einen Reichtum objektiver, wie subjektiver Mittel die Empfindungen und Vorstellungen von einander zu unterscheiden, und hebt dabei hervor, dass die von EXNER und AUBERT empfohlenen nicht zuverlässig erscheinen. *Die Empfindung ist der unmittelbare Sinneseindruck, dagegen kommt bei der Vorstellung ein Urteil über die Ursache und die Art des Empfundenen dazu!* Z. B. die Empfindung eines einfachen Tons ist eine Empfindung, die Reflexion über die Ursache, ob z. B. der Ton von einer Geige oder einem Piano usw. kommt, macht sie zu einer Vorstellung, wobei in der Regel mehrere Sinne mitwirken. Indessen gehen in eine als einheitlich aufgefasste Empfindung, wie in einem Vokal, oft mehrere einfachere Teilempfindungen ein.

Mehrere psychische Prozesse, die bisher als Empfindungen rubriziert wurden, sind indessen in der Tat Vorstellungen. Sobald ein Eindruck lokalisiert oder im Zusammenhang mit seiner Ursache, seiner Form, seinem Abstand von dem Empfindenden, seiner Bewegung, seinem Zeitverlauf usw. gesetzt wird, dann liegt eine Vorstellung vor.

Da die Empfindungen in der Regel zusammengesetzt sind, so liegt die Notwendigkeit vor, sie zu analysieren zu suchen, wobei die den Empfindungen zu Grunde liegende Ursache oder das

Reizmittel berücksichtigt werden muss, ob Lichtstrahlen, Lautvibrationen, chemische, thermische oder mechanische Anordnungen vorliegen. Diese Analyse z. B. der Töne oder Vokale ist oft sehr schwierig und gelingt erst nach grosser Arbeit (HELMHOLTZ), indem diese von einer Menge Partialtönen gebildet sind. Durch Erläuterung gewisser in die Empfindung eingehender Elemente, wie z. B. des Süssens durch Gymnemasäure, oder der Töne durch angefügte Ansatzröhren oder einen Resonator oder durch Interferenz. So gelingt es oft die zusammengesetzten Empfindungen zu analysieren.

In seiner Darstellung geht ÖHRWALL auf die Frage nach der *event. Bewusstheit* nicht näher ein, aber in einigen Vorträgen hat er sich der HELMHOLTZschen Auffassung angeschlossen, dass die psychische Tätigkeit *bisweilen bewusst*, aber *oft unbewusst* ist. Ihre zerebrale Lokalisation berührt er nicht. Aber diejenigen Empfindungen, welche bewusst sind, müssen doch auf einem höheren Plan liegen d. h. zusammengesetzte psychische Leistungen sein und können demnach nicht als die einfachsten, elementärsten nicht weiter analysierbaren psychischen Phänomene bezeichnet werden.

Weder HELMHOLTZ noch ÖHRWALL haben das Thema aus klinischen oder anatomischen Gesichtspunkten behandelt, und eine nähere Lokalisation der Vorgänge, besonders der Gesichtsempfindungen wurde erst möglich nach der Entdeckung des Sehzentrums, wodurch erst das Verhältnis zwischen Empfindungen und Vorstellungen eine anatomische und sichere Basis gewinnen konnte.

Aus der obigen kurzen und aphoristischen Übersicht der geläufigen Anschauungen in bezug auf Empfindungen und Vorstellungen ist es einleuchtend, dass das Wort Empfindung in weit verschiedenen Bemerkungen selbst von den Forschern auf diesem Gebiete gebraucht wird, und dass auch verschiedene Formen davon — einfache und zusammengesetzte — angenommen werden. Die zu Grunde der Empfindungen und Vorstellungen liegenden entsprechenden psychischen Prozesse sind auch nach den verschiedenen Verfassern recht verschiedenartig, teils bewusst teils unbewusst. Im folgendem werden diese Phänomene in folgenden Hauptpunkten weiter auseinandergesetzt, nämlich in bezug darauf:

1. ob die Empfindung als das einfachste, nicht weiter zerlegbare psychische Element, resp. Funktion ist oder nicht;

2. Bewusstheit, ob bewusst oder unbewusst;
3. die Bildungsstätte in der Hirnrinde;
4. die Merkmale von einander.

Beginnen wir mit der Frage, ob die Empfindung in dem Sinn, in dem sie von den Psychologen im allgemeinen aufgefasst wird, ein einfaches, nicht weiter zerlegbares Element ist oder nicht. Es scheint mir klar, dass in der Annahme, dass die Empfindung *immer* bewusst ist (ZIEHEN, LIPPS, STUMPF) eingeschlossen liegt, dass jede Empfindung ihrer Natur zufolge, nicht absolut einfach, unzerlegbar ist, sondern einen sehr komplizierten Prozess, den des Bewusstseins, involviert. Die Empfindung gleichzeitig als bewusst und unzerlegbar zu bezeichnen, ist eine *Contradictio in adjecto*. Ist sie bewusst, dann ist sie auch zusammengesetzt.

Dieses Problem hängt indessen auf das innigste mit der Frage zusammen, wo sich die Empfindung bildet und wie die Sinnesrinde dabei funktioniert. In dieser Hinsicht würde es vielleicht genügen auf meine Schrift: Über die Sinnes- und Vorstellungs-Zentren in der Rinde des Grosshirns, hinzuweisen (Zeitschr. f. d. ges. Neurologie u. Psych. 1919; Schwedisch Hygiea, 1919), aber da jene Abhandlung dem Leser der hier vorliegenden Schrift wohl nicht zugänglich ist, so gestatte ich mir Einiges daraus zu wiederholen.

Der von der Retina aufgenommene Lichtreiz wird dort umgewandelt und pflanzt sich in transformierter Form zur Calcarina fort. Die Calcarinaelemente nehmen den Reiz auf und diese behalten dabei die Raumqualitäten, je nach der Lage der gereizten Retinaelemente. Sobald die Retina sich auf ein anderes Objekt einstellt, verschwindet auch das Bild in der Calcarina, deren Zellen nur mit einem momentanen Gedächtnis begabt sind. Der Reiz wird durch Assoziationsfasern zur übrigen Okzipitalrinde hinübergeführt, wo die Erinnerungsbilder entstehen und in Form von Vorstellungen deponiert werden.

Die ersten und einfachsten psychischen Reize und Funktionen entstehen also in der Calcarinarinde. Sie sind »Abdrücke« der »Retinaeindrücke« und scheinen auch hier, wie in der Retina, unbewusst zu sein. Der Reiz dürfte nicht mit irgend einer Form von Bewusstheit verbunden sein. Dieser Charakter wurde von mir auch in meinen früheren Schriften hervorgehoben. Dagegen wurde der Beweis der Unbewusstheit in der eben erwähnten Schrift, wenn auch berührt, doch nicht näher ausgeführt. Die Gründe der Annahme der Unbewusstheit sind indessen mehrere.

Dass überhaupt die Empfindungen in der Calcarinarinde zuerst

entstehen, dafür ist es kaum nötig einen Beweis zu erbringen. Die Sehnerven und ihre Fortsetzungen enden, mit Ausnahme der Pupillenfasern, ausschliesslich in der Calcarinarinde. Wenn eine Läsion diese Rinde trifft, so entsteht immer ein entsprechender Defekt im Sehfelde, und bei einer vollständigen bilateralen Destruktion der Calcarinazellen können keine neuen Sehempfindungen aufgenommen werden. Läsionen anderswo gelegener Rinde rufen keinen Defekt der Sehempfindungen hervor.

Was aber die Frage nach der *Unbewusstheit* der in der Calcarinarinde aufgenommenen Reize betrifft, können verschiedene Gründe angeführt werden. Denn wenn diese Rinde isoliert besteht, so dass keine Überführung der Sehabdrücke auf die übrige Gehirnrinde eintreten kann, so werden die Abdrücke von dem Betreffenden oder seinem Bewusstsein nicht aufgefasst, trotzdem, dass durch andere Sinne dem Gehirn zugeführte Sinnesindrücke bewusst werden. Die klinischen Beweise für diesen Satz sind mehrfach, aber es muss eingeräumt werden, dass die anzuführenden Fälle überhaupt nur selten ganz rein und unkompliziert sind. Es zeigt sich, dass in den Fällen, wo die Calcarina unversehrt und von der übrigen Hirnrinde isoliert besteht, oft die okzipitale Sehbahn mehr oder weniger ergriffen ist, und andererseits, dass jene Isolation der Calcarinarinde selten absolut ist. Aber die mehrfachen Fälle stimmen so gut mit einander, dass die Schlüsse wohl berechtigt erscheinen.

Eine solche Isolation kommt gewöhnlich dadurch zu Stande, dass entweder die okzipitale laterale Rinde allein (oder mit dem Mark) oder das lateral von der Sehstrahlung liegende Mark zerstört ist. Wird aber die Isolation der Calcarinarinde nicht vollständig, so werden die Sehabdrücke z. T. auf die laterale Rinde übergeführt und demnach die Sehabdrücke auch z. T. bewusst. Jene Fälle gehen unter dem Namen *Seelenblindheit*. Solche Fälle sind unter anderen folgende.

Fall STAUFFENBERG L. (Über Seelenblindheit, Wiesbaden, 1913). Büchner, Geb. 1843. In Jan. 1904 Schlaganfall mit Bewusstlosigkeit; vielleicht Hemianopsie. Okt. ein zweiter Schlaganfall mit Hemiparesis sin. Totale linksseitige Hemianopsie. Juni 1907 Schwindel, der Gang unsicher.

STATUS 1910. Symptomenfrei Linksseitige Hemianopsie. Pat., die da meist stumm sass und wie eine Blinde vor sich hin sah, erkannte nicht die Gegenstände, obwohl sie alle, die man ihr zeigte, richtig fixierte. Drei vor ihr gehaltene Flammen wurden als Feuer bezeichnet. Beim Gehen konnte sie den grösseren Hindernissen ausweichen. Später besserte sich die Sehschärfe.

Trotz der weitgehenden Restitution des Sehvermögens blieb die Fähigkeit Gegenstände zu erkennen, während der 6-jährigen Beobachtung, abgesehen von den wenigen zu besprechenden Ausnahmen, so gut wie aufgehoben. Die übrigen Sinne zur Identifikation wurden lebhaft benutzt, aber auch die längste und eingehendste Betrachtung einer Person, die sie jahrelang täglich sah, half ihr nicht zur Identifikation, dagegen erkannte sie sie an der besonderen Bewegungsart dieser Personen und ganz prompt an der Stimme. Die alltäglichen Gegenstände — wie Schwamm, Bürste, Tuch etc. — erkannte sie nicht, Zigarre erst, wenn sie zum Mund geführt wurden.

Abbildungen von Gegenständen gegenüber versagt sie vollkommen. Allerlei einfachste Formen wie einen Kreuz erkennt sie nicht. Erkennen von Bildern unmöglich. Doch schwankt ihr Verhalten gegenüber einfachen Gegenständen.

Taktiler, akustischer, olfaktorischer und gustatorischer Erkennen, wenigstens später, sehr fein. Stereognostischer Erkennen von Anfang an gut. Der Ausfall des optischen Erkennens ist also das einzige dauernde Symptom. Konnte nicht lesen, Kopieren sehr mühsam.

Intelligenzfragen beantwortete sie einige Monate nach der Aufnahme prompt. Zeigte das grösste Interesse für die Untersuchung und für die Vorgänge in ihrer Umgebung.

Fall STAUFFENBERG II. Samuel Gloor.

Pat. war 36 Jahre alt. Schwindelanfälle. 1908 erster epileptischer Anfall; Erholung. Zweiter Anfall mit verschiedenen Störungen. Kopfschmerzen mit Erblinden. Verwirrt. Nachher während 6 Wochen klares Bewusstsein. Später neue Anfälle.

STATUS ¹¹ 1909. Gehör, Geruch, Geschmack normal. *Seelenblindheit*.

Okt. 1909. Sieht am Bett die Gestalten, erkennt sie aber nicht; erkennt Personen nur an der Stimme, nicht nach dem Äusseren. Hell und Dunkel wird unterschieden, kann nicht sagen, ob in der Landschaft Bäume oder Häuser sind. ²⁰ 10. Ein vorgehaltenes Papier erkennt er nur als weissen Gegenstand. Doch schwankt das optische Erkennen. Erkennt bisweilen seine Frau. Erkennt nicht eine Semmel optisch, aber sogleich beim Betasten. Erkennt an den ausgeschnittenen Karten die Farbe, nicht aber die Form. Lesen aufgehoben.

Gedächtnis stark herabgesetzt, aber die Intelligenz scheint nicht beeinträchtigt zu sein. Sehen relativ gut erhalten. Pat. spricht viel von der Schönheit seines Wohnorts. Durch optische Eindrücke kann nie ein Affekt ausgelöst werden.

In beiden Fällen ist das unmittelbare Sehen relativ oder gut erhalten, aber die optische Identifikation wesentlich oder vollständig verloren gegangen, während die allgemeine Intelligenz sowie die Identifikation mit anderen Sinnen, wie Gehör, Betasten, Geruch und Geschmack erhalten waren. Dagegen waren die

optischen Erinnerungsbilder nicht verwischt oder geschwunden.

A priori kann man also sagen: die Sehabdrücke waren unbewusst, indem sie nicht zum optischen Bewusstsein gelangten; andererseits waren die optischen spontanen Erinnerungen z. B. der Landschaft, Personen usw. noch da. Hieraus ist man zu schliessen berechtigt, dass die Assoziationswege zwischen der Calcarinarinde und der lateralen Rinde blockiert, oder verlegt (resp. zerstört) waren, während sowohl jene mediale wie die laterale Rinde relativ gut erhalten geblieben waren.

Wollen wir uns jetzt die Sektionsresultate ansehen.

Fall I. Buchner. Im linken O-lappen ist die Gegend der Calcarina sowie ihre Rinde relativ gut erhalten. Es scheint doch, als ob die zentripetale Sehbahn (Fascie. longitudin. infer.) in ihrer Funktion etwas beeinträchtigt wäre.

Die okzipitale Rinde ist im ganzen recht gut erhalten, aber die Assoziationswege von der Calcarina, wenn nicht zerstört, doch in hohem Grade durch einen huetischen Defekt verlegt. (S. 103).

Im *rechten* O-lappen ist die Calcarina und die Sehbahn erhalten geblieben, das subkortikale laterale Mark in grosser Ausdehnung zerstört, wie auch die verbindende Assoziationsbahn.

Fall II. Gloor (S. 138). *Linker* O-lappen. Hier erscheint die Sehbahn sowie die Calcarinarinde relativ erhalten (Gute Scheshärfe). Das Assoziationssystem zwischen Calcarina und lateraler Rinde durch eine Cyste zerstört. Die O-rinde selbst erhalten.

Rechts: Calcarina und die dorsale Sehstrahlung relativ gut erhalten. Die Assoziationsbahn zur lateralen Rinde mehr oder weniger zerstört. Die laterale Rinde zum grossen Teil zerstört.

Die auf Grund der klinischen Befunde supponierten Läsionen wurden also im ganzen bei der Sektion bestätigt. Die Assoziation zwischen der Calcarinarinde und der lateralen Rinde war in den beiden Fällen aufgehoben, aber diese Rindeflächen waren doch relativ erhalten.

Die angeführten Fälle sprechen demnach kräftig dafür:

1. dass die in der Calcarina sich abspielenden Prozesse unbewusst sind;

2. dass die Sehabdrücke in der lateralen O-rinde als Erinnerungen deponiert werden und als bewusste Vorstellungen oder Erinnerungen für das Bewusstsein hervortreten oder aufbewahrt waren. Über Einzelheiten s. das Original.

Die angeführten Fälle bilden eine Gruppe von Seelenblindheit, die vorzugsweise durch eine Blockierung der Assoziationswege zwischen der Calcarina und der lateralen Rinde erzeugt wird.

Eine andere Gruppe bilden diejenigen Fälle, in denen wesentlich die laterale Rinde zerstört ist. Solche Fälle finden sich in grosser Anzahl in der Literatur. Hier müssen die Erinnerungsbilder verwischt sein. Solche Fälle sind von REINHARD u. A. beschrieben.

Fall REINHARD XV. Archiv f. Psychiatrie. 1887. Bd. 18. S. 254. (HENSCHEN, Pathol. d. Gehirns, II. S. 316.)

J. E., 62 Jahre alt. Dementia paralytica. Soll schon seit mehreren Jahren alieniert gewesen⁹. *Seelenblind*. In Mai erkennt er nicht mehr was er sieht. Ende Juni gestorben. ¹⁰ 2 1885. Doppelseitige Sehfeldbeschränkung. *Sektion*. Die oberflächlichen Lager der Rinde beider O-lappen auf der ganzen Konvexität — gelblich verfärbt. Fast nur die Rinde ist zerstört, das Mark verschont. Die mediale Fläche ebenso.

Fall REINHARD II. Arch. f. Psychiatrie 1886, Bd. 17. S. 723. (HENSCHEN, Path. d. Gehirns, II S. 317).

H. K. Dementia paralytica. *Seelenblind* von Ende Sept. 1882. Keine Gesichtsfeldbeschränkungen. Erkannte nicht mehr Personen der Umgebung. Erkannte den Unterschied zwischen Schwarzbrod und Holz erst wenn er in das Holz biss. Bilder verstand er nicht usw. Antwortete auf Fragen: ganz gut. Unterschied Fragen.

Sektion. Sklerotische Beschaffenheit — eines grossen Teils der Rinde an der Konvexität beider O-lappen. Die Erweichungen gehen nirgends tiefer in die Rindesubstanz als bis etwa zur Hälfte ihrer Dicke.

Diese beiden Fälle sind Beispiele von Seelenblindheit infolge kortikaler Destruktionen der lateralen Flächen der O-Lappen. Sie zeigen deshalb, dass die psychische Auffassung der optischen Bilder durch die laterale optische Rinde zu stande kommt, und dass die Pat. trotz der erhalten gebliebenen Calcarinarinde die optischen Vorstellungen verloren haben. Pat. konnten sehen, aber nicht die Bilder deuten oder im Gedächtnis behalten. Indessen sind die Fälle gar nicht rein, indem die Pat. Paralytici waren.

Diese und andere Fälle zeigen, dass die wesentliche Grundlage der Seelenblindheit nicht in der Läsion des Fascic. longit. infer. liegt, wie SACHS und WEHRLI behaupten. Eine auf die Sehbahn beschränkte Läsion ruft Blindheit, nicht Seelenblindheit, hervor. Wird dagegen oder daneben die Grundmasse des O-Marks, d. h. die Assoziationswege zwischen der Calcarina und der lateralen O-Rinde zerstört, dann muss Seelenblindheit entstehen.

Akustische Empfindungen und Vorstellungen.

Auch auf dem akustisch anatomischen Gebiete finden sich analoge Tatsachen, die geeignet sind, das Problem über die Funktion der zentralen Sinnesrinde zu beleuchten. Dergleichen Tatsachen sind in meiner Schrift: Über die Hörsphäre, dargelegt. (Journal f. Psychol. und Neurologie, Bd. 22, Ergänz. Hft 3, 1918, S. 398 ff.) Die Bedingungen für die Brauchbarkeit der Fälle zum oben-erwähnten Zweck sind dieselben und analog mit denen der optischen Fälle, also

1. relativ erhaltene zentrale Hörfläche (Gyrus transversus) und Hörleitung;
2. Beiderseitige Zerstörung der psychischen Hörfelder;
3. relativ erhaltene allgemeine Intelligenz und Bewusstheit und relativ normale Funktion der übrigen Sinne.

Diese Bedingungen werden zwar in folgenden Fällen nicht völlig, aber doch im ganzem relativ erfüllt. Hierher gehören die in meiner Schrift in der Gruppe 2 (S. 101) rubrizierten Fälle, unter denen besonders die Fälle 3, 4, 5, und 6 wertvoll sind. Erst durch Zusammenstellung aller Tatsachen auf diesem Gebiete bekommt man eine richtige Einsicht und eine Antwort auf die Frage, ob die in den zentralen akustischen Sinnesflächen entstandenen Empfindungen oder Abdrücke bewusst sind oder nicht. Diese Frage ist in meiner Schrift S. 121 u. folg. abgehandelt. Aus den dargebrachten Tatsachen wird geschlossen, dass bei einer-oder beiderseits gebliebener Querwindung, nach bilateraler Zerstörung der psychischen Flächen der T-lappen, ein Individuum nicht taub und für Geräusche unempfindlich wird; der Kranke reagiert auf Geräusche, wendet sich um, macht Miene, aber er gibt durch nichts zu erkennen, dass er die geringste Auffassung von dem Inhalt, der Bedeutung und der Art des akustischen Reizes hat.

Ein solcher Kranker erinnert gewissermassen an den gehirmlösen Hund Goltz's ohne Hirnmantel, reagiert, indem er durch kräftige Reize, wie starke Geräusche, Blasen mit Trompeten usw. sich von seinem Lager erhob, selbst anscheinend zielbewusste und koordinierte Bewegungen ausführte usw. Kann man danach sagen, dass ein Mann mit von der übrigen Temporalrinde isolierten Querwindungen im gewöhnlichen Sinne hört? Ja, das hängt davon ab, was man unter Hören versteht. Eine Art von Hören ist es, aber es wird kein Sinn mit den Geräuschen oder Tönen verbunden. Es muss

die einfachste Form von Hören sein. Es nähert sich bedeutend einer Form eines Reflexes, ist eine Art von Hirnreflex! Man muss also einen Unterschied zwischen subjektivem Hören d. h. Auffassung von Hörreizen und akustischem Reflex machen. Dieser löst wie die gewöhnlichen Reflexe, auch Bewegungen aus, doch ohne dass die Bewusstheit dabei vorhanden ist.

Zu dieser Aussprache (1918) habe ich nichts hinzufügen, nur die daselbst angeführte Bemerkung, dass die angeführten Fälle nicht sehr exakt beobachtet wurden, und dass die Intelligenz der Kranken wohl Defekte zeigten, die die Untersuchung schwierig machten.

Die Schlüsse stimmen im ganzen mit den analogen auf dem optischen Gebiete darin, dass die in den isolierten Sinnesflächen entstandenen Funktionen (Empfindungen) nicht bewusst waren.

Die taktile Sinnesfläche, und die taktilen Empfindungen und Vorstellungen.

Die Ausdehnung und besonders die Organisation und Funktion der taktilen Sinnesfläche, im weitesten Sinn, ist noch strittig.

In bezug auf die Lokalisation wurden doch in jüngster Zeit die Meinungen in der Annahme einig, dass die vordere Zentralwindung, wenn nicht absolut, doch ganz überwiegend motorisch ist, während die sensible Fläche sich kaudal von der Zentralfurche ausdehnt, und dabei sowohl die hintere Zentralwindung wie die Parietallappen umfasst, aber in bezug auf die Verteilung der Sensibilitätsqualitäten, treten Meinungsverschiedenheiten, ja ganz entgegengesetzte Ansichten, auf.

Darin hat man sich auch geeinigt, dass die einfachen Sensibilitätsformen, Berührungs-, Schmerz-, Kälte- und Wärmesinne, vielleicht auch tiefere Sensibilität von den mehr zusammengesetzten, die also durch psychische Assoziation der einfacheren Sinne entstehen, zu unterscheiden sind. Zu diesen rechnet man den Muskelsinn (in seinen zusammengesetzten Formen, Bewegungs- und Richtungsgefühl), sowie die Lokalisations- und Lagegefühle. Was man indessen dabei nicht genug betont hat, ist, dass diese assoziierten s. g. Sinne in der Tat auf Vorstellungen also auf Beurteilungen der einfacheren Sinnesempfindungen beruhen. ÖHRWALL hat auch, wie ich, früher hervorgehoben, dass der s. g. Muskelsinn kein Sinn sensu strictiori ist.

Inzwischen sind die Forscher in bezug auf die Lokalisation dieser Vorstellungen zu divergenten Schlüssen gekommen. BERGMARK ist nach einer kritischen Untersuchung der klinischen Tatsachen zur Ansicht gekommen, dass gegenwärtig (1908) sichere Haltpunkte für die Topographie einerseits des Muskelsinnes und andererseits der Lokalisationsfähigkeit der Schmerz- und Betastungssinne fehlen, und dass es noch nicht möglich ist, zu entscheiden, ob sie innerhalb desselben Gebietes lokalisiert sind oder nicht. WALTON und PAUL verlegen einerseits die Zentren der einfachen Empfindungen (Berührungs-, Schmerz-, und Temperatursinn) zum Parietallappen und Gyrus fornicatus und ihnen stimmt BRODMANN (Physiologie S. 197) bei und andererseits die assoziierten höheren Zentren für die Bearbeitung der einfachen Gefühlserregungen (für Stereognose, Lokalisation usw.) zu den Zentralwindungen.

Aber die Mehrzahl der Autoritäten verlegen diese Zentren ganz im Gegensatz, für die einfacheren Empfindungen zu den Zentralwindungen, für die Vorstellungen der höheren assoziativen Sinne zu den Parietalwindungen. Für die letztere Anschauung spricht, ausser klinischen Tatsachen, auch, dass die P-windungen erst spät myelinisiert werden, und dass nur spärliche Projektionsfasern dorthin gelangen (Flechsig, Anatomie 1920, Taf. XIV, W 2, 5, Taf. XV). Fälle, wo einerseits nur die einfacheren und andererseits nur die höheren assoziativen Sensibilitätsqualitäten fehlen, sprechen ebenfalls ohne Zweifel für die Annahme, dass die resp. kortikalen Gebiete nicht zusammenfallen.

Mehrere Autoritäten wie NÖTHNAGEL, LUCIANI, REDLICH, v. MONAKOW, OPPENHEIM, F. MÜLLER u. A. verlegen die Lokalisation der Stereognose zum Parietallappen. Erst nachdem dieses Problem gelöst ist, wird es möglich, unsere Frage zu beantworten, ob die in den primären taktilen Sinnesflächen auftretenden Reize oder die s. g. Empfindungen bewusst oder unbewusst sind. Um diese Frage endgültig zu lösen, wäre es nötig, Fälle zur Disposition zu haben, wo diese verschiedenen Sinnesqualitäten vorhanden und genau beobachtet waren, aber wo die höheren Assoziationen d. h. die Vorstellungen beim Vorhandensein der einfacheren Sinnesqualitäten fehlten und zugleich die Läsionen beiderseits auf die Zentralwindungen, resp. die Parietalwindungen beschränkt waren. Solche Fälle sind naturgemäss äusserst selten und vielleicht ist nur einer, der von SCHAFFER, bekannt (Monatsschr. f. Psychiatrie und Neurologie 1910, Bd. XXVII). Dieser Fall ist kurz folgender.

Fall SCHAFFER Frau Rosa W., 45 Jahre alt. (1904) erlitt im Herbst 1903 einen Hirninsult und bemerkte am folgenden Morgen, dass sie sprachunfähig und in der rechten Körperhälfte gelähmt war. Später bemerkte sie, dass die Hand unempfindlich war. Nach ¹/₂ Jahre neuer Insult: Lähmung der linken Seite und Unempfindlichkeit der linken Hand.

STATUS 1904. Auszug. Spur von Aphasie. Lesen und Schreiben gut. Motilität gut, ebenso Lippenbewegung. Musikalisch.

Sensibilität. Berührungen und Stiche in der ganzen Haut nicht percipiert. Doch tritt in diesen Verhältnissen eine auffallende Änderung ein, sofort ich die Kranke auffordere, sie würde mir die vorzunehmenden Berührungen angeben. Hierauf bei angespornter Aufmerksamkeit, reagiert sie oft bei Berührungen, immer auf Stiche, doch mit den allergrössten Lokalisationsfehlern. Stiche in der Gesichtshaut, resp. die Lippen, werden bald in den Fuss, bald in den Arm projiziert. Mit zwei Nadeln auf einmal in die beiden Gesichtshälften gestochen, gibt sie nur einen Stich im Fuss an usw. Bisweilen gelingt es Stiche im Gesicht bemerkbar zu machen.

Thermischen Eindrücken gegenüber verhält sie sich genau so wie auf taktile und schmerzhaft Reize. Unvorbereitet machte sie bei Berührungen mit Eis und sehr warmem Wasser gar keine Angaben; nachdem sie avisiert wurde, macht sie Angaben mit der genannten Reihenfolge von Kalt-warm, obschon sie fortwährend nur mit kalt berührt wurde. Variierende Versuche. Thermische Eindrücke werden teils mit grossen Lokalisationsfehlern, teils pervers mit Nachempfindungen percipiert. Genau dasselbe Verhalten bezüglich der tiefen Sensibilität.

Pat. hat von den in den distalen Gelenken vorgenommenen passiven Bewegungen keine Vorstellung und sagt oft: ich habe kein Gefühl. Lagewechsel der Schulter und der Hüfte werden nur bisweilen empfunden. Keine Ahnung, beim Versuch, von der Lage der Extremität und keine Kenntnis von den passiven Lageveränderungen der Zehen und Finger, des Hand- und Kniegelenks.

Pat. ist nicht im Stande die Hände in einander zu legen, mit dem Zeigefinger die Nasenspitze zu berühren, die Stirn oder das Ohr zu treffen. Ausgesprägte Ataxie der Hände. Keine Vorstellung von den in ihren Händen gelegten Gegenständen, vollkommene Stereagnosie. Nachprüfungen nachher oft vorgenommen, mit übereinstimmenden Resultaten.

D. ¹³/₁₁ 1918. Apoplektischer Insult. ²⁴/₁₁ Exitus.

Sektion. Rechts und links fast konforme, scharf begrenzte Defekte der unteren Parietallappen.

Rechts ist der Defekt etwas mehr nach vorn gerückt denn hier ist die Grenze die Zentralfurche, links hingegen ist auch die hintere Zentralwindung verschont. Endlich ist rechts der G. supramarginalis nur partiell, links hingegen total erweicht. Die oberen Parietallappen ganz verschont.

SCHAFFER bemerkt in der Epikrise (S. 68): »Spezifische Sinne

intakt. Ataxie und Stereoagnosie. Bei fehlender Aufmerksamkeit werden selbst in die Tiefe gehende, schmerzhaft Stiche nicht empfunden, hingegen bei Ankündigung werden selbst Berührungen perzipiert, allerdings mit kolossalen Lokalisationsfehlern. Somit mangelt eigentlich die Perzeption der kutanen Eindrücke nicht, jedoch war deren richtige Aufarbeitung und Abschätzung in höchstem Grade fehlerhaft. Also keine Anästhesie sensu strictiori. Nicht in der Projektion, sondern in der Assoziation liegt der Fehler. Infolge der mangelhaften Assoziationstätigkeit ist es möglich, dass sensible Eindrücke, ohne die willkürliche Steigerung der Aufmerksamkeit, gar nicht apperzipiert werden. Mit anderen Worten, zur richtigen Auffassung sensorischer Eindrücke ist die koordinierte Tätigkeit gewisser assoziativer Bezirke, welche mit dem respektiven Sinnesfeld eine engere Verbindung haben müssen, erforderlich.»

ZIEHEN hebt nun hervor, dass jede Empfindungserregung noch eine dieselbe überdauernde s. g. Vorstellungserregung hervorrufen muss, und dass nur so das Sich-erinnern und Vorstellung der Objekte möglich ist. Ist demnach die Vorstellungsrinde zerstört, so wird die Erregung nicht zum Bewusstsein vordringen, das heisst wird unbewusst. Im vorliegenden SCHAFFER'schen Falle entsteht nun die Frage: war die Empfindung der Stiche, der Kälte und Wärme bewusst oder nicht? Eine Reaktion war da, aber erst nachdem SCHAFFER die Aufmerksamkeit der Pat. auf die zuerwartende Reizung gelenkt hatte und also bei der Pat. eine gewisse Vorstellung von Berührung erweckt hatte. Und dennoch gelang die Lokalisation des Reizes in der Regel nicht: einen Stich in den Lippen verlegte Pat. zum Fuss, verwechselte Kälte und Wärme, obschon der Reiz vorher angekündigt war. Ohne vorherigen Anstoss zur Aufmerksamkeit empfand Pat. selbst den Reiz gar nicht. Und Aufmerksamkeit geht doch als ein integrierender Bestandteil in die Bewusstheit ein. Wenn ein Individuum in einem Augenblick so vollständig der Aufmerksamkeit beraubt ist, dass es in dem gegebenen Augenblick einen intensiven Reiz nicht bemerkt, dann war es dessen nicht bewusst.

Nach meiner Meinung kann man in SCHAFFERS Fall kaum von Bewusstheit sprechen. Ich möchte den Effekt einen paradoxen zerebralen Reflex nennen. Bei der Bewusstheit muss auch ein gewisser Grad von Klarheit vorliegen, wie sich der Sinnesreiz verhält und wo er entsteht. Wurde SCHAFFERS Pat. nicht speziell auf die kommende Reizung vorbereitet, so bemerkte sie, wenig-

stens in der Regel, gar nichts. Man könnte einwenden, es fehlte ihr bei der Reizung nicht Bewusstheit, sondern nur Aufmerksamkeit, aber, wie schon gesagt, zur Annahme von Bewusstheit fordert man doch eine spontane Aufmerksamkeit. Man bekommt den Eindruck, dass Pat. beim Versuch den Reiz zu lokalisieren, nur riet, ohne im Stande zu sein, was Bewusstes aussagen zu können.

Der Fall erinnert in mehreren Hinsichten an die oben erwähnten Fälle von akustischer und optischer Agnosie. Auch in jenen Fällen war es oft nötig entweder die Pat. äusserst kräftig zu reizen oder ihre Aufmerksamkeit auf die erwartete Reizung zu lenken. Eine klare *spontane* Bewusstheit der Sinnesreizung kann wenigstens der Pat. SCHAFFERS nicht zuerkannt werden. Ausserdem muss daran erinnert werden, dass von dem Gyrus supramarginalis beiderseits eine kleine Rindfläche erhalten war, und dass der ganze obere Parietallappen beiderseits normal war. Vielleicht wurde eben dadurch die Spur von Bewusstheit, die Pat. ausnahmsweise zeigte, vermittelt. Der Fall ist demnach zwar nicht absolut rein, aber spricht jedenfalls eher für die Annahme, dass Pat. bei der Reizung unbewusst als bewusst war.

Besonders schön beweist der Fall, in Übereinstimmung mit mehreren anderen, dass der Gyrus supramarginalis ein Erinnerungs- resp. Vorstellungsfeld ist, und dass demnach die primären Sinnesflächen von denen der Vorstellungen entschieden lokal getrennt sind.

Aus den eben angeführten Tatsachen scheint folgendes hervorzugehen. Bei der Reizung der peripheren Sinnesflächen, der Retina, der Cortischleimhaut und der Haut, entsteht unter normalen Verhältnissen eine bewusste Empfindung und es erscheint demnach, als ob diese Empfindung an sich immer bewusst wäre, um so mehr als bei einer Zerstörung der zerebralen Sinnesfläche die resp. Empfindung ausbleibt und nicht zum Bewusstsein vordringt. Aber wenn die von den zentralen Sinnesflächen lokal getrennten Vorstellungs- resp. Empfindungsflächen oder die Assoziationsfaserung zwischen den Sinnesflächen und diesen Erinnerungsflächen zerstört werden, so schwindet damit die klare Bewusstheit, während eine Art von Sinnesreizung doch bestehen bleibt. Aber diese Reizung ruft nur eine Art von Reaktion des Körpers hervor, die man zerebralen Reflex nennen kann, indem sie ohne Bewusstheit oder Aufmerksamkeit, wenn Pat. nicht

vorher hinsichtlich der kommenden Reizung gewarnt war, verläuft, oder der Reiz, resp. Stich, usw. sehr kräftig ist. Pat. gibt auch kein Zeichen von Empfindung an. Die vom Pat. angegebenen Zeichen von Bewusstsein tragen nicht die gewöhnlichen Merkmale der Bewusstheit z. B., dass er den Reiz spontan bemerkt oder richtig durch Worte oder Handlungen charakterisieren kann. Ein Stich in die Zunge verlegt Pat. zum Fuss. Kälte wird Wärme genannt, usw.

Der seelenblinde Pat. sieht undeutlich etwas, kann es aber nicht deuten. Wenn er z. B., eine Menschengestalt wahrnimmt, so kann er sie nicht als solche erkennen.

Pat. versteht, bei Zerstörung der Temporalwindungen, trotz des Erhaltenseins des Hörzentrums, nicht die Art der Geräusche zu erfassen.

Indessen muss eingeräumt werden, dass keiner der angeführten Fälle in klinischer Hinsicht ganz rein und demnach absolut beweisend war. Aber die Symptome waren in den verschiedenen Fällen so übereinstimmend, dass man wohl zu schliessen berechtigt scheint, dass, wenn die anatomischen Befunde in jedem Falle noch ausgesprochener gewesen wären, hätte auch die Bewusstheit als absolut fehlend bezeichnet werden müssen. In dem Falle wäre es vielleicht selbst unmöglich gewesen klinisch zu entscheiden, ob nicht das Fehlen der Reaktion anders zu deuten wäre.

Übrigens dürfte es Schwierigkeit begegnen die vorliegenden Tatsachen bei der Reizung anders als einen Ausdruck der fehlenden Bewusstheit der isolierten Sinnesflächen zu deuten.

Dass das Fehlen von Bewusstheit nicht von dem Allgemeinzustand der Intelligenz oder der Unempfindlichkeit überhaupt für Sinnesreize abhing, das geht aus den ausführlichen Untersuchungen der Pat. SCHAFFERS hervor. Die Seelenblinden, die z. B. einen Schwamm optisch nicht erkennen konnten, erkannten ihn gleich beim Betasten; die akustisch agnostischen, die ein Geräusch, trotz Erhaltenseins der Hörfläche, nicht erkennen konnten, waren für andere Sinnesreize nicht unempfindlich, sondern erkannten gleich die Art des Reizes. Bei SCHAFFERS Pat. waren die anderen Sinne, Gesicht, Gehör etc. normal. Das allgemeine Bewusstsein war also in der Regel normal oder wenigstens für mehrere Formen von Reizung empfindlich.

Man kommt demnach zum Schlusse: die s. g. primären Sinnesempfindungen, oder richtiger diejenigen Reize, die in den zentralen Sinnesflächen entstehen, und die ich Abdrücke nenne, verlaufen

ohne Bewusstheit oder sind wenigstens nicht klar bewusst. Wenn man also, wie die Psychologen es tun, die Empfindungen als bewusst bezeichnet, so entstehen solche nicht in den Sinnesflächen (gegen ZIEHEN und WUNDT). Diese Vorgänge verdienen demnach nicht diesen Namen und da sie automatisch oder mechanisch entstehen und den peripheren Eindrücken konform sind, so kann man sie als *cerebrale* oder *zentrale Sinnesabdrücke* oder kurz *Abdrücke* bezeichnen. Dann bekommt man eine klare Terminologie.

Wir wollen jetzt betrachten, ob und in wie weit diese hier angekündigte Lehre, dass die so genannten primären Empfindungen unbewusst sind, mit den geläufigen Anschauungen der Psychologen übereinstimmt. Aus der Einleitung dieser Schrift geht nun hervor, dass die Psychologen in verschiedenen Hauptpunkten differieren. Wir können deshalb nicht erwarten, dass meine Anschauungen in ihren Punkten mit irgend einer der obigen Doktrinen übereinstimmen.

Folgende Punkte müssen von neuem in Betracht gezogen werden (s. oben S. 469, 470).

1. Ob die Empfindungen der Psychologen weiter zerlegbar oder wie ich meine zusammengesetzt sind;

2. Ob jene Empfindungen in den Sinnesflächen oder anderswo entstehen;

3. Ob die primären Empfindungen der Psychologen wirklich bewusst sind;

4. Ob sich die Empfindungen von den Vorstellungen spezifisch unterscheiden.

Ad 1 & 2. In Bezug auf die Zerlegbarkeit der s. g. primären Empfindungen gibt es, nach ZIEHEN und ÖHRWALL, sowohl einfache wie zusammengesetzte Empfindungen, diese kommen selbst öfters vor. Diese Qualifikation berührt aber den Empfindungsinhalt und nicht den Empfindungsvorgang an sich d. h. das Empfinden an sich als psychischen Akt. Dass der Inhalt einer s. g. Empfindung oft zusammengesetzt ist, ist wohl eine alltägliche Erfahrung z. B. beim Anblick einer Volksmasse, der Wogen eines Meers; beim Hören eines Orchesters, eines Quartettes usw.; beim Betasten mehrerer Punkte des Körpers usw.

Was dagegen das *Empfinden selbst* betrifft, so ist es von selbst klar, dass es, wenn bewusst, auch immer zerlegbar ist. ZIEHEN, LIPPS, STUMPF sagen es nun ausdrücklich aus, dass das Empfinden bewusst ist. HELMHOLTZ behauptet und ÖHRWALL geht davon

aus, dass die Empfindungen wenigstens in der Regel bewusst sind, Diese Autoren müssen deshalb etwas anderes als hier unter Empfindung verstanden wurde, darunter einbegreifen. Die Empfindungen dieser Autoren liegen deshalb auf einem höheren psychischen Plan als die s. g. primären d. h. die Abdrücke in den Sinnesflächen.

Einen z. T. abweichenden Standpunkt nimmt WUNDT ein. Einerseits sind nach ihm »die Empfindungen diejenigen Zustände unseres Bewusstseins, welche sich nicht in einfachere Bestandteile zerlegen lassen (Grundz. I. 289), andererseits, da sie als Zustände in unserem Bewusstsein bezeichnet werden, so müssen die Empfindungen bewusst sein.« Weiter sagt WUNDT (Menschen und Tierseele 1919 S. 351): »Eine isolierte Empfindung, ausser Verbindung mit anderen Empfindungen und Vorstellungen stehend, würde sich uns weder subjektiv noch objektiv durch Bewusstseinssymptome verraten. Da uns die Analyse der Vorstellungen auf Empfindungen als letztes Element zurückführt, so liegt es nahe anzunehmen, dass der Zustand des einfachen Empfindens und Fühlens der primitive seelische Zustand sei.«

Weiter sagt WUNDT (Grundz. 1920, S. 34): »Psychische Elemente im Sinne absoluter einfacher und unzerlegbarer Bestandteile des psychischen Geschehens 'sind' die Erzeugnisse einer Analyse und Abstraktion.« Sie dürfen also nicht realiter als selbständig für sich bestehen.

Diese Aussprüche WUNDTs scheinen doch einen Widerspruch zu involvieren, denn einerseits sind die Empfindungen bewusst, andererseits nur Abstraktionen und deshalb nicht realiter bestehend oder befindlich und können sich nicht, wenn isoliert, weder subjektiv noch objektiv durch Bewusstseinssymptome verraten. Sie sind also unbewusst.

Der Standpunkt WUNDTs scheint deshalb etwas unklar. Indessen erklärt WUNDT, dass »unbewusste Vorgänge, gegen die sich etwa das Bewusstsein an irgend welchen Merkmalen abgrenzen liesse, können wir uns nie anders als mit den gleichen Eigenschaften denken als die sie im Bewusstsein besitzen.« Unbewusste und analoge bewusste Phänomene besitzen demnach dieselben Eigenschaften.

Nach VANNERUS (Vid Studiet af WUNDTs Psykologie, Stockholm 1920) lässt sich nun eine unbewusste psychische Wirksamkeit wohl denken, aber sie ist völlig unbekannt. Ein solcher unbewusster Vorgang ist zwar eine nicht näher bekannte psychische Vorgangs-äusserung — aber doch eine solche Äusserung oder Funktion.

Indessen scheint WUNDT doch das Vorhandensein unbewusster Elemente sowohl innerhalb der empirischen Psychologie wieder Metaphysik anzunehmen und deutet bisweilen selbst an, dass die bewussten und unbewussten Elemente identische Begriffe sein können, wenn auch einander nicht deckend, und dass der Begriff psychisch also teils eine bewusste, teils eine nicht bewusste psychische Realität ist. Auch MONAKOW nimmt unbewusste psychische Vorgänge an. Vergleiche auch HELMHOLTZ's Aussprache (S. 9). Als solche unbewusste psychische Elemente führt WUNDT die elementären Assoziationen an, die mit unseren sinnlichen Wahrnehmungen zusammenhängen. Doch ist es nach VANNERUS etwas schwer einzusehen, dass ein Psychisches, das nicht unmittelbar als bewusst erfasslich ist, überhaupt etwas Bewusstes ist (S. 241). WUNDT nimmt nun verschiedene Grade von Bewusstheit an. Es giebt niedrigere und mehr dunkle Empfindungen, ja so tief dunkel, dass sie sich nicht unmittelbar konstatieren lassen (VANNERUS S. 200) und WUNDT unterscheidet also Unbewusstes und dunkel Bewusstes; jene dunklen Empfindungen sind doch nach ihm in gewissem Grade hypothetisch.

Mit dem Namen *Sensation* ist nach WUNDT auch ein Vorstellungselement zu bezeichnen. Eine Sensation ist demnach identisch mit einer einfachen Empfindung oder einem Empfindungselement, resp. Vorstellungselement. Indessen ist die Frage, ob die Sensationen wirklich nicht weiter zerlegbar und einfach sind, dunkel, und WUNDT räumt ein, dass es bisweilen schwierig zu entscheiden ist, welche Bestandteile »als nicht weiter zerlegbare psychische Elemente anzusehen seien« (Grundz. I. S. 402).

Es dürfte aus diesen aphoristischen Auszügen genügend hervorgehen, dass selbst der Altmeister der Psychologie WUNDT sich hier auf einem dunklen Gebiete bewegt. Indessen, in Anbetracht der Meinungsverschiedenheiten, die zwischen den gegenwärtigen Psychologen existieren, *scheint die Lösung auf dem Wege der theoretischen Analyse oder der subjektiven Observation oder Intuition nicht zu erreichen zu sein*. Die Psychologen scheinen nicht genügende Klarheit über die Organisation und Funktion der Sinnesflächen zu haben, die allein etwas Sicheres über die Frage, in welchem Masse die primären in den Sinnesflächen vorsichgehenden Prozesse, die den Empfindungen zu Grunde liegen, bewusst oder unbewusst sind.

Aus der obigen Darstellung der normal anatomisch-physiolo-

gischen Verhältnisse dürfte es zur Genüge hervorgehen, dass der primäre Prozess — die Reizung der Sinnesflächen — nicht mit Bewusstsein verbunden ist, und die angeführten Beobachtungen in pathologischen Fällen bestätigen diese Anschauung. Die Vorgänge in den Sinnesflächen sind nicht mit Gedächtnis oder nur mit momentanem Gedächtnis verbunden.

Ad 4. Was das vierte Problem — ob die Empfindungen von den Vorstellungen wesentlich verschieden sind — betrifft, so stehen auch hier die Meinungen gegen einander. Alle Psychologen sind sich insoweit einig, dass die Vorstellungen mehr zusammengesetzt, also höherer psychischer Ordnung im Verhältnis zu den Empfindungen, sind. Aber während nach STUMPF diese Vorgänge als wesentlich einsartig sind, wenn auch die Vorstellungen in bezug auf den Grad der Intensität oder Lebhaftigkeit im Vergleich mit den Empfindungen weniger lebhaft sind, so finden ZIEHEN und ÖHRWALL diese beiden Phänomene nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ different.

So sagt ZIEHEN (S. 274, Aufl. 1920): »Es besteht nicht ein Intensitätsunterschied zwischen Vorstellung und Empfindung, sondern ein qualitativer Unterschied. Die *sinnliche* Lebhaftigkeit, das unterscheidende Merkmal jeder Empfindung, kommt der Vorstellung nicht etwa in geringerer Intensität, sondern überhaupt nicht zu.« Aber er legt zu: »Sie dürfen nur nicht etwa glauben, dass damit eine besondere Erkenntnis des Unterschiedes gewonnen sei. Es handelt sich vielmehr nur um einen kurzen Hinweis auf Ihr persönliches Erlebnis« (S. 275). — »Ob zwischen Empfindungen und Vorstellungen in dem Sinne Übergänge existieren, dass eine Vorstellungserregung von schwachen Empfindungserregungen begleitet sein kann und daher eine Vorstellung sich mit schwachen Empfindungen verknüpfen kann, lassen wir vorläufig dahingestellt.« (Diese Frage wird später bejaht.)

Als weitere Merkmale hebt ZIEHEN hervor: die Empfindung verschwindet fast momentan mit dem äusserem Reiz (S. 275), dagegen ist die Vorstellung mit einer länger oder kürzer dauernden Erinnerung verbunden. »Das Erinnerungsbild, welches jede Empfindung hinterlässt, haben wir auch als Vorstellung bezeichnet« (S. 278).

Weiter ist die Vorstellung von dem aktuell gegenwärtigen Reiz »unabhängig«. Dies gilt deutlich nur von den inneren Vorstellungen unserer früheren Erinnerungsbilder.

Auch ÖHRWALL gibt mehrere wichtige theoretische und prak-

tische unterscheidende Merkmale zwischen Empfindungen und Vorstellungen an.

Dagegen bestreitet C. STUMPF den spezifischen Unterschied zwischen diesen beiden Vorgängen und stützt sich dabei vorzugsweise auf subjektive innere Beobachtungen, speziell akustischer Art, aber er räumt ein, dass ein Intensitätsunterschied existiert, indem die Lebhaftigkeit bei den Empfindungen grösser ist.

WUNDT scheint die Grenze zwischen Empfindung und Vorstellung nicht so scharf zu ziehen, indem er die Empfindungen in einfache und zusammengesetzte einteilt und die zusammengesetzten auch »Vorstellungen« nennt (VANNERUS, S. 48 ff.). Damit scheint WUNDT zugegeben zu haben, dass er die beiden Vorgänge nicht so scharf unterscheidet wie es ZIEHEN und ÖHRWALL tun.

In bezug auf den Unterschied hebt ÖHRWALL hervor, dass die unmittelbare Beobachtung z. B., der Anblick eines Sterns eine Empfindung ist, aber sobald beim Beobachter darüber ein Urteil gebildet wird, dann liegt eine Vorstellung vor. Indessen muss wohl eingeräumt werden, dass *tatsächlich* ein jeder denkender Mensch beim Anblick eines Sterns oder eines Lichtpunktes *unmittelbar* daran eine Reflexion, ein Urteil anknüpft, wie z. B. wie weit von hier ist er, was bedeutet das Licht, das ich sehe? Die Empfindungen werden deshalb wohl immer beim erwachsenen Menschen mit einem Gedanken verbunden werden. Also fliessen die Empfindungen fast immer, beim normalen Menschen, mit seinen Vorstellungen tatsächlich zusammen. Anders verhält es sich wahrscheinlich beim Neugeborenen oder dem Kinde vom einigen Monaten, das mit dem Blicke der Lichtquelle reflektorisch folgt. Ob es dabei auch ein Urteil hat, lässt sich wohl schwer entscheiden. Ebenso bei Soporösen und vielen Irren (Paralytikern).

In bezug auf ZIEHENS Behauptung, dass die Vorstellung nicht mit einer Sinneserregung verbunden ist, so gilt das wohl nur der *inneren* kontemplativen Vorstellung eines Erinnerungsbildes, aber gar nicht bei der täglichen Bildung der Vorstellung von der Aussenwelt usw., indem die Vorstellung immer gleich aus der Sinnesempfindung ihren Inhalt holt.

Die Vorstellung scheint also mit der Empfindung sehr verwandt zu sein, jene entwickelt sich unmittelbar aus dieser und knüpft sich dieser unmittelbar an; ja STUMPF findet zwischen ihnen keinen spezifischen, nur einen graduellen Unterschied.

Hieraus geht hervor, dass unter den Psychologen fast ein jeder der Empfindung eine differente Definition und Ätiologie gibt, und

dass folglich die Nomenklatur verwirrt ist. Die rein psychologische Methode war also nicht im Stande, die Natur und die Charaktere der Empfindung und Vorstellung klarzulegen und zu entwirren. Um in dieser Verwirrung einen festen Ausgangspunkt zu finden und zugleich eine sichere Basis für die Entscheidung, was Empfindung ist, wie sie entsteht und welche Merkmale ihr zukommen, dürfte es notwendig sein, *sich nicht mit einer subjektiven oder abstrakten, apriorischen Analyse oder mit der Intuition zu genügen, sondern von anatomisch-physiologischen und klinischen Tatsachen auszugehen.*

Nach meiner Ansicht verläuft der physiologische Prozess folgendermassen (s. oben). Sobald das Licht von einem Gegenstand in das Auge eindringt, entsteht in den Retinaschichten eine Reizung, ein retinaler Eindruck. Die Lichtenergie macht wahrscheinlich schon in den verschiedenen Retinazellen der verschiedenen Schichten eine Transformation durch, damit die Energie eine solche Form erreiche, dass sie sich in der Sehbahn fortpflanzen kann. Die transformierte Energie erreicht die Calcarinazellen und erweckt dort *automatisch* einen mit dem Retinaleindruck analogen und homologen Abdruck, der auch unbewusst ist. Ist die Retina corticalis (cerebralis) von der übrigen Hirnrinde absolut isoliert, dann dringt der von der Energie gebildete Lichtabdruck oder das Bild *nicht zum Bewusstsein* durch. Ebenso, wenn die Calcarina zerstört ist. Ganz automatisch wird, wahrscheinlich nach einer neuen Transformation der Energie, diese durch die Assoziationsfaszikel zur nächsten Etappe übergeführt und erweckt daselbst eine neue Reizung. Wo diese Station exakt liegt und wie ausgedehnt sie ist, das ist noch nicht festgeschlagen.

Nun liegt ringsum die Calcarinarinde ein breites Band von anderer Zytoarchitektur als die der Calcarinarinde. Aus anatomischen Wahrscheinlichkeitsgründen ist man gewissermassen berechtigt anzunehmen, dass die Energie zu den Zellen der Calcarinaumgebung übergeführt wird, und dass das Lichtbild dabei wahrscheinlich als eine bewusste Wahrnehmung aufgefasst wird. Die Umwandlung des unbewussten Abdrucks zu einer bewussten Empfindung oder Vorstellung ist ein »vitaler« Prozess von mysteriöser Natur, der sich unserer Forschung entzieht. Der Akt des Wahrnehmens tritt im Moment des Empfindens ein und wird wohl in jenen Zellen als eine einsinnige Empfindung oder in Form von WUNDTs einfacher Vorstellung bewusst. Diese *einfache Empfindung* oder *Vorstellung*, die also nur von einem Sinne stammt und also im op-

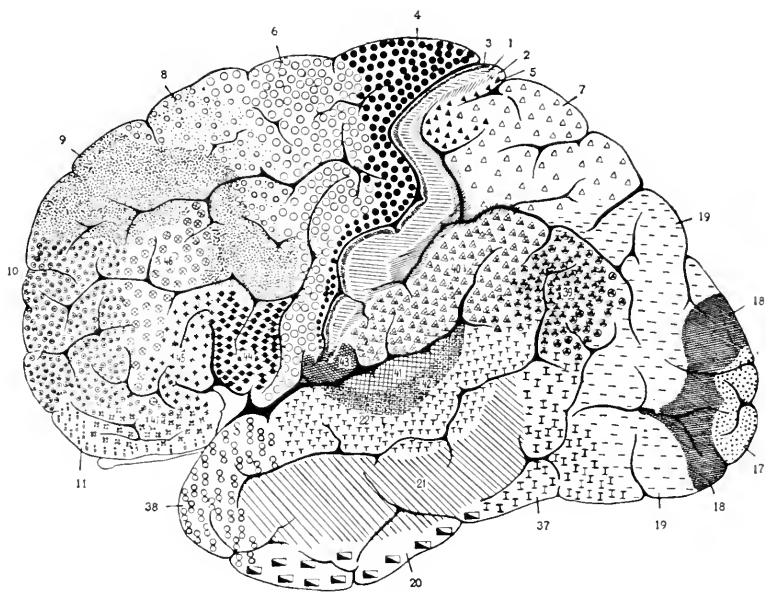


Bild 1.

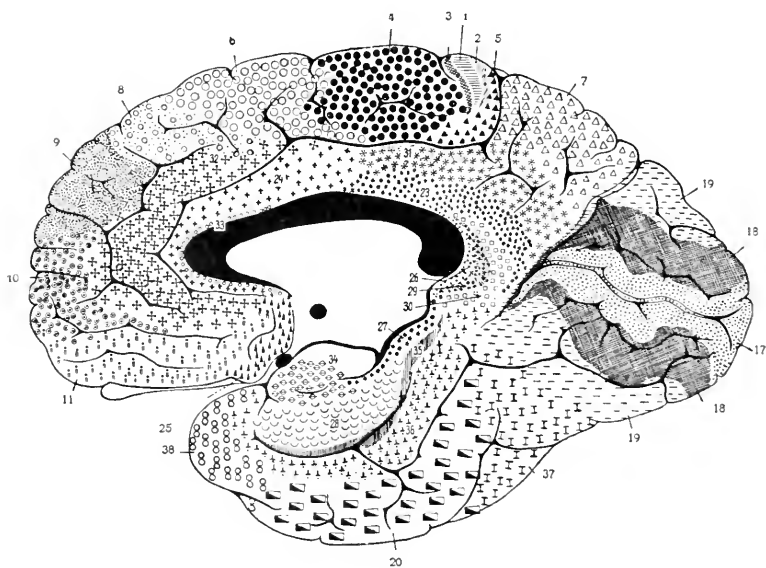


Bild 2.

tischen Systeme nur Lichtbilderenergien enthält, verbindet sich dann durch Assoziation mit Energien aus den anderen Sinnen, also mit akustischen, taktilen, gustatorischen und olfaktorischen Energien, resp. Bildern (Erinnerungen) und dabei wird durch Identifikation die zusammengesetzte oder vollendete bewusste Vorstellung gebildet. Diese enthält also mehrsinnige, vorher transformierte Energien, resp. Erinnerungen, welche zum *Bewusstsein* in mystischer Weise *zusammenschmelzen* und dann in das *Selbstbewusstsein* eingehen.

Der Vorgang in den Calcarinazellen ist nur mit momentanem Gedächtnis verbunden, dagegen deponieren sich in der lateralen occipitalen Rinde mehr oder weniger dauernde Erinnerungsbilder, welche die Identifikation ermöglichen und die Unterlage des Selbstbewusstseins bilden, indem dadurch die Kontinuität des persönlichen Bewusstseins erhalten wird, was die Bedingung ist, damit das Individuum sich von Zeit zu Zeit als eine und dieselbe Persönlichkeit fühlt.

Die Beweise für einige Gelenke in dieser Kette von Gedanken wurden schon oben dargelegt. Dass die Abdrücke in der Calcarina gebildet werden, ist schon dargelegt. Dass die Abdrücke in der Calcarina gebildet werden, ist nachgewiesen, und dass die laterale occipitale Rinde die Bildungsstätte oder der Vermittler der bewussten optischen Erinnerungen oder Bilder, also der optischen Vorstellungen, ist, das ist auch sicher, denn mit der Zerstörung der lateralen O-Rinde verschwinden das optische Gedächtnis und die in dieser Rinde abgelagerten optischen Bilder oder Erinnerungen, weshalb danach keine optische Identifikation neuer Gesichtsbilder möglich ist. In der lateralen O-Rinde liegt also das *optische Bewusstsein* oder es wird durch diese Rinde wenigstens vermittelt.

Aber dass die Calcarinaenergien und-Bilder in jener die Calcarina umgebenden Zone als primäre bewusste Empfindungen oder *einfache* einsinnige, nicht zusammengesetzte Vorstellungen (WUNDRS) zuerst passieren, und dort momentan abgelagert werden, das muss bis auf weiteres *nur als eine lose Hypothese* dargestellt werden, denn bisher fehlen Beweise dafür, indem geeignete klinisch-anatomische Tatsachen oder Beobachtungen über die eventuelle Folge einer auf diese Zone scharf beschränkten bilateralen und vollständigen Läsion bisher fehlen. Diese Zone ist doch nicht selten ergriffen, in der Regel in Begleitung mit ausgedehnten kortikalen oder subkortikalen Destruktionen der Calcarinarinde, des Marks, der Sehstrahlung, der lateralen oder ventralen O-Rinde.

(Vergleiche die Kasuistik in Pathol. d. Gehirns, Bd. II. S. 298—239, besonders Fälle 131—152. Karte G. und H.)

Doch habe ich einige hierhergehörige interessante Belege anzuführen. Fälle mit auf die mediale occipitale Rinde beschränkten kortikalen Läsionen ohne die Calcarinagegend zu treffen, sind sehr selten mit genügender Schärfe beobachtet. Entweder fehlt die klinische oder die anatomische Beobachtung, die genügende Aufschlüsse über die Funktion der Pericalcarina geben können. In einigen, doch wenigen, Fällen sind Halluzinationen bemerkt, welche auf eine psychische Funktion in Form von Vorstellungen oder bewussten Empfindungen deuten können. So z. B. fand PUTZEL in einem Falle mit Hemianopsie und Halluzinationen eine auf Cuneus und Calcarina begrenzte Malacie (Fall 145. Pathol. d. Gehirns S. 325 Karte G.). Und in HUNS Fall (ibid. Fall 165 S. 339) waren auch Halluzinationen vorhanden, nebst einer Hemianopsia infer. sin. bei einer auf die obere Lippe der Calcarinarinde und Cuneus beschränkten Malacie.

Selbst habe ich einen Fall von Hemianopsie mit Halluzinationen infolge einer hämorrhagischen Reizung des Innerfläche des O-lappens ohne Läsion der lateralen Rinde beobachtet.

Ausserdem folgender Fall (HENSCHEN, Path. d. Gehirns Bd IV Fall 32, S. 197, Taf. XXXIII).

Fall HENSCHEN. MALMGREN, 29-jähriger Mann. 1903 April. Epileptischer Anfall mit Gesichtshalluzinationen in allen Richtungen. Er sah nach allen Seiten glänzende Punkte, Sterne, Sonnen und andere leuchtende Gegenstände. Sie tanzten bunt durch einander. Er war bei vollem Bewusstsein. Dann trat der epileptische Anfall mit Bewusstlosigkeit und Krämpfen ein. Nach $1\frac{1}{2}$ Stunde erinnerte er sich aller Details im Moment als er bewusstlos wurde. 1904 wiederholte Gesichtshalluzinationen, bisweilen nach rechts mit hemianopischer Beschränkung der Gesichtsfelder nach rechts. Er sah einmal ein junges Mädchen und er streckte seine Hand nach ihr, aber sie verschwand und er verstand, dass seine Gesichtsbilder Halluzinationen waren. Sehschärfe jetzt herabgesetzt. Juli 1904 Kopfschmerzen. Stasispapille. Gesichtsfeld nach rechts etwas beschränkt. Gehör und Sensibilität gut. Später blind und taub.

Sein Zustand wurde verschlimmert und er starb in Dezember 1904.

Sektion: Bilaterales Sarkom zwischen den O-lappen mit Ausgangspunkt von der Dura. Die linke Hemisphäre. O-lappen. Die ganze Innenfläche des Cuneus und die angrenzende Partie von Praceuneus durch die von der Dura ausgehende Geschwulst, doch nur oberflächlich, angenagt. Die Calcarina sowie die laterale Rinde unversehrt.

Rechte Hemisphäre. Die Tumormasse nimmt anscheinend fast die ganze mediale Rinde des O-lappens ein, aber dringt etwa 2cm in die Hirnsubstanz ein. Die Calcarina-Rinde, die ventrale und laterale Rinde nicht ergriffen.

Alle diese Fälle, aber besonders der letzte, MALMGREN, zeigen darauf hin, dass bei der Läsion der medialen O-Rinde Halluzina-

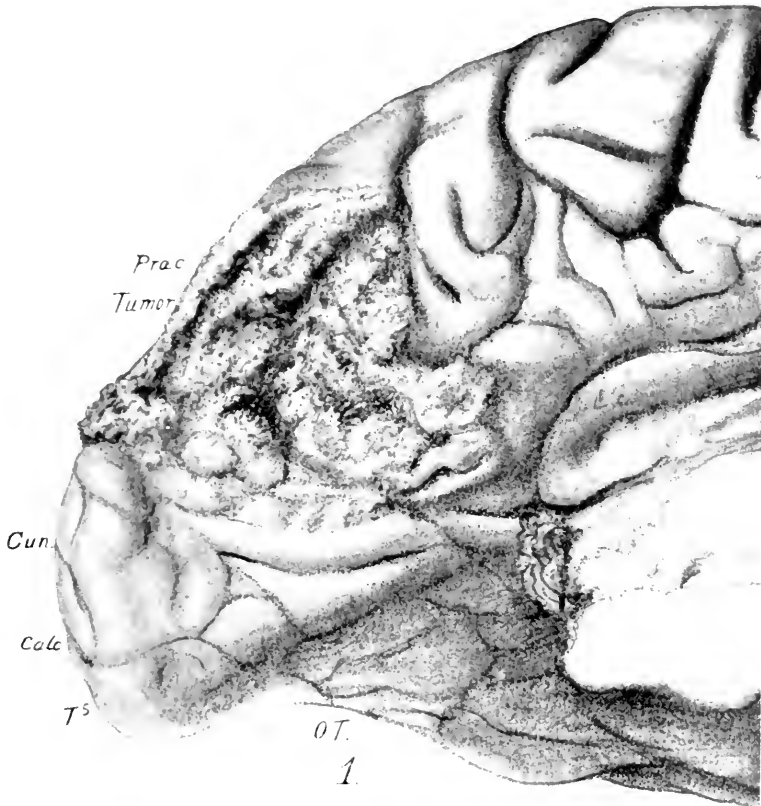


Bild 3. Linker O-lappen.

tionen entstehen können, selbst wenn die Calcarinarinde nicht ergriffen ist. Der Fall MALMGREN deutet, da Calcarina normal war, darauf, dass die Cuneusrinde eine Rolle bei der Bildung von Halluzinationen spielen kann. Aber die Halluzination ist eine pathologische Vorstellungsform. Pat. MALMGREN hatte Gesichtshalluzinationen in Form von funkelnden Punkten, Sternen und Sonnen, also einsinnige Phänomene optischer Art, und zwar bei vollem

Bewusstsein. Hier scheinen also WUNDTs bewusste Empfindungen oder einfache Vorstellungen vorzuliegen, infolge einer Reizung der um die sonst gesunde Calcarinarinde liegenden Cuneusrinde, und da die laterale O-Rinde beiderseits normal war, so liegt wenigstens der Verdacht vor, dass also diese Cuneusrinde der Sitz der pathologischen Vorstellungen war, und dass also diese Rinde eine

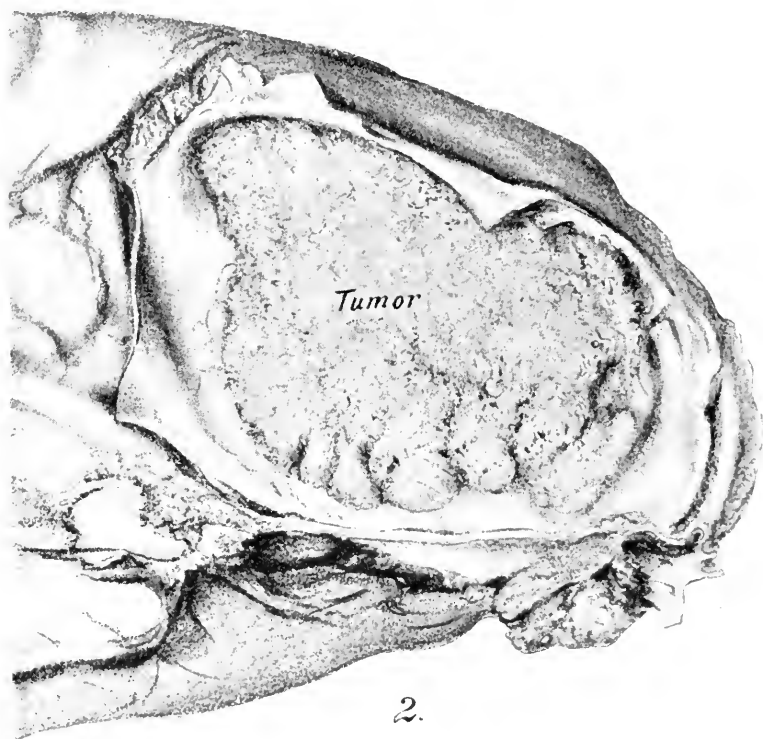


Bild 4. Rechter O-lappen.

psychische Funktion hat. Dafür können auch die anderen angeführten Fälle sprechen, obschon in diesen auch die Calcarinarinde ergriffen war.

Bei der Untersuchung der Calcarinakasuistik ist es auffallend, dass bei Läsionen der Calcarina visuelle Halluzinationen nur ausnahmsweise erwähnt wurden, eine Tatsache, die dafür sprechen kann, dass diese Rinde keine bewusste psychische Rolle spielt. In den erwähnten Fällen war nun die oben besprochene Pericalcarinarinde ergriffen und zwar in grösserer Ausdehnung.

Der Schluss scheint demnach berechtigt, dass diese Rinde der Sitz psychischer Vorgänge, vielleicht selbst der einfachen, einsinnigen optischen Vorstellungen sein kann, wo bewusste Empfindungen von nur einem Sinne entstehen.

Indessen muss aufrichtig eingeräumt werden, dass, wie verlockend eine solche Theorie erscheinen kann, so sind diese Fälle doch keineswegs stricte beweisend. In PUTZELS und HUNS Fällen waren



Bild 5. Linker O-lappen.

auch Teile der Calcarinarinde ergriffen, weshalb es *nicht absolut ausgeschlossen* ist, dass selbst davon die Halluzinationen entsprungen waren.

Dasselbe war vielleicht in dem ersten von meinen oben nur kurz erwähnten Fällen der Fall.

In meinem Falle MALMGREN wurde eine auf die Innerseiten der beide O-Lappen übergreifende Geschwulst angetroffen. Sowohl die Calcarinarinde wie die lateralen und ventralen Rindeflächen waren unversehrt, und man ist deshalb geneigt in diesem Falle einen Beweis zu sehen, dass wirklich die Cuneusrinde eine psychische

Funktion hat, und dass daselbst optische Vorstellungen und zwar von der oben angedeuteten Art sich bilden können, aber der Einwand lässt sich nicht abweisen, dass doch die vorhandenen Halluzinationen die bisweilen im Anfang der Krankheit die Form von einfachen, einsinnigen Vorstellungen hatten, um erst später die Form von mehr zusammengesetzten (mehrsinnigen?) Vorstellungen, resp. Halluzinationen anzunehmen, indem Pat. ganze oder verstümmelte Gegenstände sah, dass diese Phänomene doch von der lateralen O-Rinde stammten, da, wie bekannt, eine Geschwulst auch oft Fernwirkungen hat und auch hier Kompressionserscheinungen vorhanden waren.

Wie beweisend also dieser Fall, wie die übrigen, für die dargelegte Hypothese erscheinen kann, so fehlen doch gegenwärtig *bindende* Beweise für ihre Richtigkeit. Aber jedenfalls mahnen sie zum Aufsuchen von analogen Fällen. Wenn es ein solches Zwischenglied zwischen dem *optischen Abdruck* und der zusammengesetzten Vorstellung gibt, und zwar in der Form von einer einfachen Empfindung oder Vorstellung WUNDTs, die eine besondere Lokalisation hat, so kann man fragen ob auch auf dem *akustischen* Gebiete eine analoge Anordnung zu entdecken ist, d. h. ob zwischen dem Hörzentrum und der akustischen psychischen Fläche eine spezifische Rindefläche eingeschoben ist, die die einfachen Vorstellungen, in WUNDTs Sinne, vermittelt. Das akustische Zentrum liegt im Gyrus transversus, der eine spezifische Architektur hat; die exakte Lokalisation und Begrenzung der akustischen psychischen Fläche ist nicht näher bekannt. Doch bilden die zwei unteren Temporalwindungen wenigstens einen Teil davon. Zwischen diesen Flächen liegt die erste T-windung, die die Sprach- und Musiksinne beherbergt. Ob die in diese Fläche aufgenommenen Empfindungen bewusst oder unbewusst sind, davon kennt man, meiner Meinung nach, wenig. Was man weiss, dass ihre Zerstörung die Auffassung von Musik und akustischer Sprache vernichtet, aber ob die höhere psychische Auffassung dieser Phänomene ihre Endstation in dieser Windung hat, oder sie höher z. B. in T'' und T''' liegt, das ist nicht ausgemacht. T'' und T''' haben verschiedene Architektur und folglich wahrscheinlich auch Funktion. Aber unsere Kenntnis von diesen Funktionen ist sehr mangelhaft. Werden die drei beiderseitigen T-windungen zerstört, so werden die Betreffenden zwar nicht taub, aber verlieren im höchsten Grade jede psychisch-akustische Auffassung, ja selbst die Fähigkeit zu fassen, dass sie nicht hören; sie fühlen selbst nicht den

Verlust dieses Sinnes (ANTONI). Die höhere akustische psychische Auffassung oder das psychisch akustische Bewusstsein ist wohl in diesen Windungen lokalisiert. Da indessen T' und T'' einen verschiedenen Bau haben, so lässt es sich denken, daß die in T'' lokalisierte psychische Funktion von der in T''' lokalisierten verschieden ist. Vielleicht gibt es auch hier lokal getrennte psychische Fähigkeiten, eine einfachere und eine höhere Instanz — die eine für die einfachen einsinnigen Vorstellungen WUNDRS, die andere für die mehr zusammengesetzten, mehrsinnigen Vorstellungen.

Auf diesem Feld sind wir noch Ignoranten!

Auf dem taktilen Gebiete begegnen wir analogen Verhältnissen und Problemen. Gibt es zwischen der primären Sinnesfläche, die wohl in der hinteren Zentralwindung lokalisiert ist, und der psychisch-taktilen in den Parietallappen noch ein Zwischenfeld für die einfacheren Vorstellungen WUNDRS? Hier bewegen wir uns auf unsicherem Boden, da das Primärproblem, wie ausgedehnt diese Sinnesflächen sind, noch nicht gelöst ist. Aber unter der obigen Annahme fragt man: gibt es eine Rindefläche mit besonderer Architektur zwischen den erwähnten Rindegebieten und wo liegt diese Rindefläche?

Nach BRODMANN sind an der hinteren Zentralwindung mehrere parallel laufende anatomische Felder vorhanden. So hat der vordere Abhang eine differente Zytoarchitektur im Vergleich mit dem hinteren. Ja, BRODMANN unterscheidet (1907) nicht weniger als drei verschiedene Typen und in seiner Physiologie von 1914 präsentiert er dasselbe Bild. (S. Bild. I.)

ELLIOT SMITH (1907) unterscheidet an der hinteren Zentralwindung 2 oder 3 verschiedene Architekturen, von denen er doch die 2 hinteren zu einer zusammenschlägt (Journ. of Anatomy and Physiology Vol. XLII. p. 217).

Es gibt also hier ein wichtiges, noch wenig bekanntes Feld für die Erforschung der verschiedenen eventuellen psychischen Funktionen.

Aus den hier oben vorgelegten anatomischen Tatsachen geht hervor, dass sowohl auf dem optischen wie den akustischen und taktilen Gebieten die Anordnung in der zerebralen Rinde in bezug auf die Sinnes- und Vorstellungsflächen die ist, dass zwischen den primären Sinnesflächen und den Vorstellungsflächen ein Rindefeld mit von jenen Kortikalfächen differenter Architektur eingeschoben ist. Von diesen schmiegen sich die optischen und tak-

tilen Felder dicht an die primären Sinnesflächen, während ein akustisches Feld, T', zwischen der wahrscheinlich psychischen Rinde von T'' und T''' eingefügt ist.

Welche Funktionen diese Rindfelder haben, ist unbekannt, aber die Vermutung liegt nahe, dass ihre Rindezellen den Übergang der Abdruckenergien zu Vorstellungsenergien vermitteln.

Nach der oben dargelegten Hypothese dürfte wahrscheinlich zwischen dem unbewussten Vorgang in der Calcarinarinde, wo die optischen Sinnesabdrücke sich bilden, und der vollendeten, zusammengesetzten optischen Vorstellung, die in der lateralen O-Rinde entsteht, ein Zwischenglied, die bewusste einfachste Vorstellung existieren, welche vielleicht durch die Pericalcarinazone vermittelt wird und wo vielleicht die bewussten Empfindungen der Verfasser gebildet werden.

Nach dieser Hypothese wird also die bewusste Empfindung als die einfachste Form von bewusster Vorstellung aufgefasst und damit identifiziert. Aber ich betone von neuem, dass die hier vorgelegte Auffassung bis auf weiteres *nur eine Hypothese* ist. Nach dieser Anschauung sind also die unbewussten Eindrücke und Abdrücke, die bewussten Empfindungen oder die einfachsten Vorstellungen und die zusammengesetzten optischen Vorstellungen an getrennten Örtlichkeiten in der O-Rinde lokalisiert, welche differente Architekturen besitzen und demnach auch differenten Funktionen vorstehen.

Diese Lehre von der getrennten Lokalisation der Abdrücke und der Vorstellungen wurde wohl, wie schon erwähnt, zuerst von HERMANN WILBRAND (Hamburg) mit Stütze von klinisch-ophthalmologischen Tatsachen um das Jahr 1887 dargestellt, aber zu jener Zeit war die Lage, Begrenzung und Organisation des Sehzentrumms nicht bekannt; erst durch die Entdeckung des Sehzentrumms und seiner Begrenzung zur Calcarinarinde wurde die Lehre objektiv und exakt von mir bewiesen (1892) und wird jetzt kaum mehr bestritten. Dass diese für die ganze Lehre von den elementaren psychischen Phänomenen und damit für die ganze Psychologie und Sinneslehre fundamentale Entdeckung in den psychologischen Lehrbüchern z. B., von ZIEHEN, LIPPS u. A., mit keinem Wort erwähnt wird, ist auffallend.

Die eben abgehandelte Frage hat sowohl eine theoretische wie praktische Bedeutung. Der theoretische Gesichtspunkt ist schon dargelegt. Was den praktischen betrifft, ist es einleuchtend, dass, wenn die primären Empfindungen (die Abdrücke) unbewusst sind, so verursachen z. B. Schmerzreize sowie Kälte und Wärmereize Unbehagen nicht an sich, sondern werden erst schmerzhaft durch die Vorstellungen des Individuums, aber es ist bekannt, dass unsere Vorstellungen nicht immer bloss objektiv motiviert sind. Auf unsere Vorstellungen wirken allerlei subjektive Momente ein, ja selbst der freie Wille schafft oder unterdrückt solche effektive Momente.

Taktils Gebiet. Es ist eine allgemeine Erfahrung aus den Kriegen, dass in der Hitze der Schlacht die Verwundeten oft selbst schwere Schuss- oder andere Verwundungen nicht gleich bemerken und erst nachher, wenn sie ruhiger werden, fühlen, dass sie verwundet wurden. Ihre Vorstellungen waren von dem Eifer zu siegen und sich zu verteidigen so aufgenommen, dass die schwere Hautverletzung sich nicht im Vorstellungszentrum geltend machte, denn die Kapazität der Vorstellungfläche ist doch eine begrenzte.

Zu derselben Gruppe können wir die Phänomene rechnen, wo die religiösen Vorstellungen obwalten und eine solche Macht über das Individuum genommen haben, dass für die normalen Schmerzgefühle kein Raum übrig bleibt. Hierher können die widrigen Szenen gerechnet werden, wo die Christen den wilden Tieren vorgeworfen oder verbrannt wurden. Die Christen waren von ihrem Glauben und ihren Hoffnungen, in den Himmel zu kommen, so lebhaft überzeugt, dass die körperlichen Schmerzen wohl wenig gefühlt wurden. Die religiöse Ekstase machte die Opfer gewiss gegen Schmerzen fast gefühllos.

Unter *psychotischen Einflüssen* beobachten wir analoge Phänomene. Der Irre fügt sich selbst Verwundungen usw. zu, ohne Schmerzgefühle an den Tag zu legen.

Mit der gegebenen Auffassung, dass die Vorstellungen die Sinnesreize beherrschen, wird weiter die *hysterische* Anästhesie leicht erklärlich. Die Welt der Hysterischen ist von abnormen Vorstellungen bevölkert und zwar oft chronisch. Der Nadelstich dringt infolge der abnormen Vorstellungen nicht zum Bewusstsein vor. Berührung, Stich, Hitze und Kälte rufen nur perverse Gefühle hervor oder es ist eine vollständige Anästhesie vorhanden. Diese Kranken werden deshalb oft in der Hypnose kräftig beeinflusst und manchmal geheilt.

Andererseits sind auch bei reizbaren Hysterischen Hyperalgesien vorherrschend. Die Kranken werden von den leisesten Reizen im höchsten Grade beeinflusst.

Auf dem *optischen* Gebiete treffen wir ganz analoge Phänomene. Hier kommen oft *hysterische Amaurosen* oder Amblyopien, Verengerungen des Gesichtsfeldes, Achromatopsien vor. Andererseits auch Retinalhyperästhesien.

Auf dem *akustischen* Gebiete begegnen wir der *hysterischen Taubheit* oder Hyperakusie.

Auch *gustatorische* und *olfaktorische* Phänomene trifft man besonders bei *Irren* und *Hysterischen*, die sich einbilden, gewisse Gerüche zu fühlen oder an Anosmie auch an Ageusie in dem Grade zu leiden, dass sie ihre eignen Exkremeute verzehren.

Diese abnormen Phänomene werden durch die oben dargelegte Lehre von der Unbewusstheit der zerebralen Abdrücke und ihre Abhängigkeit von der Art und Intensität der von allerlei Einflüssen abhängigen Vorstellungen leichter als sonst erklärlich, indem die Vorstellungen die zentralen Sinnesabdrücke zum Bewusstsein vorzudringen verhindern.

Rückblick.

Aus der oben gegebenen Darstellung ist man berechtigt zu schliessen:

1. Der Terminus »Empfindung« ist ein mehrdeutiges Wort, das bald mit dem peripheren, bald mit dem zentralen Sinnesindruck, bald sowohl populär als wissenschaftlich mit dem inneren oder Orgengefühl, bald mit dem Empfindungsakt (das Empfinden), bald mit dem Empfindungsobjekt, resp.-inhalt (das Empfundene), ja selbst mit der Wahrnehmung (Akt oder Inhalt) oder oft mit der Vorstellung identifiziert wird.

2. Wichtig ist jedenfalls scharf zwischen dem Empfindungsakt (das Empfinden), der ein innerer psychischer Vorgang ist, und dem Empfindungsobjekt das aussen liegt zu unterscheiden. Die Verwechslung dieser Begriffe hat grosse Verwirrung angestellt, indem diese beiden Begriffe promiscue als identisch gebraucht werden.

3. Der *Empfindungsakt* ist ein mit der unmittelbaren Wahrnehmung eines Phänomens oder Gegenstandes beim, dem Erscheinen des äusseren Objekts theoretisch nachfolgender, aber

praktisch mit ihm simultaner, einheitlicher innerer psychischer Vorgang («Empfinden ist etwas in sich finden»), den wir oft populär Wahrnehmung oder Sinnesindruck benennen.

4. Das *Empfindungsobjekt*, das den Inhalt des Empfundenen bildet, ist dagegen was Äusseres, Einfaches oder Zusammengesetztes, ein Gegenstand oder eine Erscheinung der Dinge, deren Bilder oder Qualitäten durch einen physiologischen Prozess zuerst eine Einwirkung oder Reaktion auf unsere peripherischen oder zentralen Empfindungsorgane, die Zellen der Sinnesflächen, ausüben, und daselbst unbewusste Abdrücke hervorrufen, die dann successive durch einen mysteriösen Bewusstseitsakt als Empfindung in uns psychisch aufgenommen werden und eine innere psychische Empfindung hervorrufen, die als ein geistiger Zustand der Bewusstheit hervortritt, welcher mit dem äusseren Empfindungsobjekt nicht verwechselt oder identifiziert werden darf.

Der Terminus »Empfindung« involviert demnach sowohl das Empfinden selbst, das ein elementarer bewusster Vorgang ist, wie auch den Empfindungsinhalt, ganz wie die Wahrnehmung und Vorstellung sowohl die resp. Vorgänge wie auch den Effekt dieser Prozesse, d. h. den Inhalt, die Grundlage des Bewusstseins einschliessen.

5. Der Terminus »Wahrnehmung« ist noch unbestimmter als Empfindung, und wird bald mit Empfindung, bald mit Vorstellung identifiziert und also in der Bedeutung eines höheren, zusammengesetzten Prozesses gefasst. Bald wird Wahrnehmung als der Empfindung vorlaufend, bald nachfolgend aufgefasst. Der Lexikograph H. PAUL sagt: Wahrnehmen ist »seine Beobachtung, Aufmerksamkeit auf etwas richten«; so auch nach KLUGE. Das Wort ist nicht mit »wahr« verwandt, bedeutet also nicht für wahr zu nehmen, etwas zu konstatieren, sondern ist von »warnen (beachten)« hergeleitet, und bedeutet also eher etwas Prodromatisches, als Nachfolgendes. Nach dem Wahrnehmen kommt das Empfinden. HELMHOLTZ braucht doch das Wort, in der Bemerkung von Vorstellung. »Dergleichen Vorstellungen nennen wir Gesichtswahrnehmungen« (Physiol. Optik. 1896. S. 576). WUNDT dagegen spricht von »Lichtempfindungen«. PESCH sagt: »die objektiven Lichtwahrnehmungen, zugleich Empfindungen«. Und FISCHER¹ behauptet: »die Wahrnehmung ist eine Bedingung der Vorstellung« (S. 18), nicht umgekehrt. PESCH spricht von »der subjektiven

¹ Theorie der Gesichtswahrnehmung, Mainz. 1891.

35—222604. Acta med. Scandinav. Vol. LVII.

Empfindung, die mit der Wahrnehmung verbunden ist» (FISCHER S. 23). Das Wort wird deshalb in verschiedener Bedeutung gebraucht.

6. Die durch die Zellen der Sinnesflächen vermittelten physiologisch-psychologischen Reize dringen nur, wenn jene Sinnesflächen nicht isoliert sind zum Bewusstsein vor, und müssen demnach an sich als unbewusst bezeichnet werden (gegen WUNDT und ZIEHEN), und gehören also zu den von HELMHOLTZ erwähnten (1867, S. 130) »unbewussten, psychischen Tätigkeiten».

7. Die von den Psychologen (WUNDT, ZIEHEN) als bewusst bezeichneten Empfindungen müssen irgend anderswo als in den Sinnesflächen gebildet werden, und zwar gewiss in einer »höheren« Fläche, die mit der entsprechenden Sinnesfläche durch Assoziationsfasern verbunden ist; oder durch diese höhere Rinde vermittelt werden.

8. Diese Flächen sind wahrscheinlich in der unmittelbaren Nähe der primären Sinnesflächen gelegen.

9. Die primäre *optische* Sinnesfläche in der Calcarina ist unmittelbar von einer Zone (Pericalcarina) mit von der primären Sinnesfläche verschiedener Zytoarchitektur umgeben, die *taktile* Sinnesfläche der hinteren Zentralwindung ist von der psychischen Fläche der Parietalwindung durch eine mit der Cp parallel laufende Rindefläche mit von ihr verschiedener Zytoarchitektur getrennt. Zwischen der primären akustischen Sinnesfläche in T'' und der psychischen in T'''(?) liegt auch eine durch abweichende Zytoarchitektur charakterisierte Windung, T'', sowie T'.

10. Es erscheint also nicht unwahrscheinlich, dass die Zellen dieser zwischenliegenden Flächen in erster Hand die in den Sinnesflächen umgewandelten Sinnesenergien aufnehmen und weiter umwandeln (Arbeitshypothese).

11. Diese Flächen dürften also die von WUNDT und ZIEHEN u. A. als »bewusste« bezeichneten »Empfindungen«, die WUNDT auch einfache Vorstellungen benennt, die wahrscheinlich »einsinnig« sind, vermitteln (Arbeitshypothese).

12. Die von den erwähnten Psychologen beschriebenen »unbewussten Empfindungen« können nicht als die »einfachsten, weiter nicht zerlegbaren psychischen Elemente« bezeichnet werden.

13. Dieser Charakter kommt dagegen eher den durch die Sinnesflächen vermittelten Funktionen, die ich »Abdrücke« genannt habe, zu.

14. Zwischen den in den Sinnesflächen gebildeten »unbewuss-

ten Abdrücken» und den ausser dieser Zone gebildeten bewussten Empfindungen» existiert ein Qualitätsunterschied, dagegen zwischen den von den Verfassern (WUNDT, ZIEHEN) beschriebenen, einfachen Empfindungen und den kompletten Vorstellungen wahrscheinlich nur ein Intensitätsunterschied (in Uebereinstimmung mit STUMPF), indem beide bewusst sind, aber jene *wahrscheinlich* einsinnig, diese mehrsinnig erscheinen, aber da diese beiden Formen von Vorstellungen in der That praktisch bei der Erwerbung unserer Erfahrung zusammenfliessen, so können sie nicht als wesentlich verschiedenartig betrachtet werden.

15. Die »vollendeten = kompletten» Vorstellungen kommen dagegen durch Assoziation mehrerer Sinne zustande.

16. Die »Abdrücke» und die Vorstellungen werden in lokal getrennten Rindeflächen gebildet, jene in den resp. Sinnesflächen, diese aber: die optischen in der lateralen okzipitalen Rinde, die akustischen in der Temporalrinde, und die taktilen in der Parietalrinde.

17. Da die hier gebildeten oder durch jene Rindeflächen vermittelten Vorstellungen bewusst sind und durch die Vernichtung dieser Rindeflächen die entsprechenden Erinnerungsbilder verwischt werden, so können diese Rindeflächen als Vermittler des *optischen*, des *akustischen*, und des *taktilen Bewusstseins* betrachtet und *gnostische* oder *Bewusstseinsflächen* genannt werden.

18. Durch die Assoziationswirksamkeit dieser partiellen Bewusstseinsfunktionen kommt das Allgemeinbewusstsein oder das Selbstbewusstsein zu Stande, wobei doch die Organgefühle und früher durch die Erfahrungen des Lebens gesammelten Erinnerungen eine hervorragende Rolle spielen und die Kontinuität der Persönlichkeit vermitteln und aufrechterhalten.

Endlich ist es nötig, kräftig zu betonen und festhalten, dass die in bezug auf die erwähnten Zwischenzonen zwischen den Sinnesflächen und den psychischen Flächen hier vorgelegte Anschauung bis auf weiteres *nur* eine *Arbeitshypothese* ist, die zuerst durch überzeugende Tatsachen gestützt werden muss, ehe sie als nachgewiesen angesehen werden kann.

(From the Medical Departement A. of the Rigshospital, Copenhagen.)

Ulcerative syphilitic colitis.

By

Professor **CHR. GRAM**, M. D.
Copenhagen.

Syphilitic lesions of the intestine especially the colon are extremely rare and their diagnosis is so difficult that Knud Faber¹ declares: 'Syphilis of the intestine must be considered a great rarity manifesting itself by infiltrations which mainly and generally exclusively are seated in the small intestine: — — —

The existence of syphilitic affection of the rectum nowadays is considered doubtful, the so-called syphilitic affections being generally of gonorrhoeic or sometimes tuberculous origin, when they are not the result of a simple ulcerative proctitis possibly coinciding with hemorrhoidal tumours.*

C. Rasch² writes: 'In acquired syphilis intestinal lesions are very rare: most of the cases described as syphilitic strictures probably have been healed tuberculous ulcers. — — — Fournier's syphiloma ano-rectate generally seems to have nothing to do with syphilis.

H. C. Jacobæus³ also has written that syphilis of the colon is very rare and the diagnosis most difficult.

It is my belief that the case reported here is worth mentioning because of the extreme importance of instituting the right therapy in such cases.

¹ Nordisk lærebog i intern. medicin 1918 II p. 767 og 1922 III p. 257.

² *Ibid.* 1919 I p. 400.

³ Finska läkaresällskapets handlingar 1921, Maj—Juni, p. 243.

The patient is an unmarried coachman, born Nov. 22d 1886, who was admitted to the department A. on April 9th 1919 and thence transferred to the surgical department D. (Prof. Schaldemose) being discharged Oct. 9th 1919. He was treated a second time in the department A. from Jan. 8th to June 30th 1921. Finally he was readmitted on Aug. 13th 1921 being discharged Aug. 23d for further ambulant treatment.

Family history negative, the father died of hydrops, the mother and 10 brothers and sisters live.

Our patient was the fourth child, he suffered from the ordinary infantile infections and from scarlet fever and diphtheria without complications. No scrophulosis. He has never been abroad, served in the army (fortress artillery) with no ill effects. The bowels previously have moved regularly and all food was tolerated. He has never worked with lead- mercury- or arsenic-compounds and he denies abuse of alcohol.

In 1913 and 1914 gonorrhoea but not syphilis. A Wassermann test was made in 1914 giving — according to patient — a negative result.

Late in 1918 grippe without complications. On the whole our patient felt quite sound till January 1919 when suddenly a violent diarrhoea occurred with as many as 15 motions a day; there was pain across the abdomen at the level of the umbilicus and slight tenesmi. He was treated at the Copenhagen out-patient institute with diet and various medicines without effect. He got weaker and weaker, could not work and lost weight (estimated by patient 34—36 lbs.). He was then admitted to the department A. on April 9th 1919. He was then rather pale (Hb. % 72 Autenrieth) and meagre. Body-weight 66.5 kilogrammes. No glandular swellings worth mentioning. Thyroid not enlarged. Nothing abnormal in mouth or fauces. Stethoscopy of the heart and the lungs normal. Respiration 16, Pulse 72, regular. No enlargement of liver and spleen. Abdomen soft without intumescences and tenderness. Extremities natural, reflexes of the normal type and strength. Nothing abnormal round the anus. Rectal explorations shows no abnormalities. The rectoscope is easily introduced and one sees in the sigmoid colon a red, swollen and ulcerated mucous membrane, further examination is prevented by a stream of blood and mucus obstructing the field of vision.

As a general rule the temperature was normal, only once and again slightly elevated.

Expectorate and feces did not contain tuberclebacilli. Feces did not contain amoebae and by two examinations (State Serum Institute) neither typhoid nor paratyphoid bacilli were found. Wasserman and Widal tests on the blood both negative.

In spite of dietary treatment and treatment with subsalicylate of bismuth, tannalbin etc. and irrigations with 1⁰/₁₀₀ silver nitrate did not improve the condition; the hemoglobin sank to 50 per cent, the weight to 59.5 kilogrammes.

At the instigation of professor Schaldemose the patient was trans-

ferred on May 17th to the surgical department D., where a colostomia on the cecum was performed on May 24th. After incision to the parietal peritoneum this was opened by a small incision, the cecum was drawn forward and fixed to the parietal peritoneum by a continuous iodine-cattgut-suture. The incision in the abdominal wall was diminished by partial suture and the intestine covered with iodoform-gauze, sterile gauze and cotton. After 4 days the cecum was opened with a Paquelin-burner.

Copious feces then passed through the fistula and the condition of the patient improved. In the beginning of June the discharge of feces through the fistula commenced to decrease accompanied by a recurrence of the abdominal pains. A rubber drain then was introduced on June 17th and a wider drain on June 27th. Later-on feces commenced to be passed by the anus, so that the drain could be changed for a thinner one on July 17th. The 20th September the drain was removed.

There was now daily, natural motions per anum and the patient was discharged with a closed fistula on October 9th 1919. After the operation the hemoglobin percentage decreased to 35, but mounted up to 65 at the time of the discharge. No tubercle bacilli were found and during the last month the feces did not contain blood or mucus. The body weight ended by being 70 kilogrammes. The patient then during the first year enjoyed a good health and felt fit for working, though at times after dietary indiscretions there was some diarrhoea.

At the end of the summer (1920) the number of daily motions increased the feces often containing blood and slime. Dietary restrictions not helping he sought the Copenhagen out-patient institute without benefit; he got more and more debilitated and could not work, wherefore he was admitted to department A. on January 8th 1921. His principal complaints were debility, frequent (up to 10 daily) liquid and slimy-bloody motions and pains localized to the left iliac region. No tenesmi and no stomach symptoms. No nervous or urinary troubles. The temperature was not elevated. The urine was sour, did not contain albumen, blood, sugar or pus, but gave a marked indican-reaction. The feces did not contain amoebae or worm-eggs, but at times pus and always blood. At four examinations no tubercle bacilli were found. A test-meal showed natural conditions. The hemoglobin percentage immediately after admission was 79 (Autenrieth).

By rectoscopy the mucous membrane was found strongly injected with greyish-white coverings until 17 centimeters from the anus. The process increased from below upwards and the membrane bled freely. Tumours were not found.

There was no intumescence of the regional glands. The weight during the first 5 weeks dropped from 68 to 61.5 kilogrammes, while the hemoglobine percentage did not change much being 70 after 5 weeks.

In direct opposition to previous findings (vide supra) the Wasser-

mann test on June 18th 1921 was found to be positive (+10—100). By repeated examination the test was positive (0—20—100) and again on January 29th it was strongly positive (0—0—20—100). A pronounced reaction like this would seem to indicate that the patient suffered from syphilis without typical manifestations, and the probability that intestinal symptoms were caused by syphilis had to be considered. The patient had twice acquired a specific urethritis, so that the possibility of an infection with *spirochaete pallida* must be said to exist. We consulted the specialists of the dermatovenerological departement II. (Prof. C. Rasch) and resolved to subject the patient to an energetical anti-syphilitic cure.

He began on February 2d 1921 with

Sol potass. iod. grammes 10–300
1 table-spoon 6 times a day and
Mercury ointment inunctions
3 grammes daily

From Feb. 7th the iodine dose was augmented to 1 tablespoon 8 times a day.

and from Feb. 10th to _____ 1 tablespoon 10 times a day.

Symptoms of iodine intolerance (cold in the head and conjunctivitis) then appeared wherefore on Feb. 11th iodine was discontinued.

On February 15th the temperature mounted to 39.2° Celsius and the patient began to suffer from stomatitis wherefor mercury inunctions were discontinued.

The body-weight meanwhile had dropped to 61.5 kilogrammes. Treatment with neo-salvarsan then was instituted, the patient receiving on February 16th Neo-salvarsan 15 centigrammes intravenously.

The stomatitis having disappeared the other treatments were taken up again dating from Feb. 21th.

Sol. sodii iod. grammes 10—300
1 dessert-spoon 3 times a day
Mercury ointment inunctions 3 grammes a day.

Further treatment:

Feb. 22d	Neosalvarsan 35 centigrammes intravenously
March 1th	45 » »
March 8th	Mercurey injections discontinued (stomatitis)
	Neosalvarsan 60 centigrammes intravenously
March 15th	75 » »
March 22d	90 " "
March 29th	105 " »

¹ Quantitative determination with decreasing amounts of serum 0 signifying no hemolysis and 100 total hemolysis.

(April 2d Wassermann test positive (0—0—0—60—100))

April 15th mercury inunctions are begun again but have to be discontinued already on April 19th the stomatitis beginning to reappear. (April 26th Wasserman test negative)

May 9th Mercury inunctions are begun again

May 14th Neosalvarsan 40 centigrammes intravenously

May 21th Neosalvarsan 30 centigrammes intravenously

(May 26th Wasserman test negative)

May 28th Neosalvarsan 60 centigrammes intravenously

June 4th " 75 " "

June 11th " 90 " "

June 19th " 105 " "

(June 22d Wasserman test positive) (0—60—100)

June 28th Mercury inunctions discontinued.

The patient was discharged on June 29th.

The *hemoglobin percentage* decreased during the first period of the antisyphilitic treatment reaching the minimum of 60 per cent on April 7th; it then began gradually to rise reaching 96 per cent on June 16th. The *body weight* at the beginning of the cure was 63 kilogrammes then dropped to 61.5, but after 14 days had increased 63 showing afterwards a gradual rise up to maximum of 75.5 kilogrammes attained on May 26th. At the time of the discharge the weight was 68.5 kilogrammes.

The *Wassermann test* on April 2d was strongly positive (0—0—0—60—100) but was negative on April 26th and May 26th; it was however slightly positive on June 22d (0—60—100).

On April 12th the *feces* still contained a little blood but from the 18th April no blood or pus was found. Feces were still somewhat loose and motions occurred 2—4 times a day without pain. The appetite was good, and the patient received puree-diet + $\frac{1}{2}$ litre butter-milk and 1 egg.

The patient got up from May 6th and felt subjectively well. The motions then were less loose, at times even formed.

By previous agreement the patient was readmitted a third time on Aug. 13th 1921. Meanwhile he had felt himself well having restricted himself nearly to the above diet. The motions were more or less loose and generally occurred twice or thrice a day; blood and slime had not been present in visible quantities.

His general condition seems good and he does not look anemic. Body weight 67.8 kilogrammes. Wassermann reaction on Aug. 17th negative. Pulse 76, regular. No adenitis. Stethoscopy of the lungs and the heart normal. Patellary reflexes normal. Temperature normal. The urine does not contain albumen, blood, pus or sugar. He received:

Sol. sodii jod. grammes 10—300

1 tablespoon thrice a day

Mercury ointment inunctions 3 grammes a day.

After one week the mercurial inunctions had to be discontinued on account of stomatitis. He ate and slept well.

On Aug. 23th he received

Neosalvarsan 30 centigrammes intravenously

The patient then was discharged for further ambulant treatment at the dermatological out-patient department. Body weight on Oct. 9th 1921 70 kilogrammes.

He has been quite well ever since. (May 1922.)

P. S. 22d Dec. 1922. The patient was not to be found in the city till he reappeared in Dec. 1922 because he lately has increased daily motions with slime and blood. The Wassermann test was negative; otherwise the general condition was good, but I have ordered a treatment in the hospital after Christmas.

Sur le champ d'action des déshydrogénases musculaires.¹

Par

GUNNAR AHLGREN.

En prenant le bleu de méthylène comme indicateur (accepteur d'hydrogène), M. Thunberg a constaté² le pouvoir du tissu musculaire de la grenouille d'oxyder un grand nombre d'acides organiques en leur enlevant de l'hydrogène. Aux enzymes agissant à cet effet, il donne le nom de déshydrogénases. Dans sa conception de la cinétique, il part de la théorie d'oxydation émise par Wieland.

Suivant les méthodes de M. Thunberg — après en avoir augmenté la sensibilité — j'ai examiné le pouvoir que possède le tissu musculaire du cobaye de dégager de l'hydrogène actif d'un grand nombre de matières organiques. Tous les acides organiques — acide formique, acide acétique, acide butyrique, acide capronique, acide succinique, acide fumarique, acide maléique, acide lactique, acide α -oxybutyrique, acide β -oxybutyrique, acide tartronique, acide l-malique, acide i-malique, acide l-tartrique, acide paratartrique, acide mésotartrique, acide l- α -oxyglutarique, acide citrique, acide pyrroacémique, acide glutaminique et l'alanine — reconnus par M. Thunberg propres à servir de donateurs d'hydrogène plus ou moins puissants vis-à-vis du système: tissu musculaire de grenouille — bleu de méthylène, se comportent d'une façon identique vis-à-vis du tissu musculaire du cobaye. Outre ces acides, un

¹ Communication préliminaire.

² Skand. Arch. f. Physiol., Vol. 40, p. 120.

grand nombre d'autres combinaisons organiques ont cependant été révélées comme étant des donateurs d'hydrogène de puissance variée.

Parmi les acides carboniques monobasiques saturés, l'acide propionique et l'acide valérienique (l'acide normale aussi bien que l'acide isovalérienique) se sont également montrés sujets à être déshydrogénisés. Tandis que de la sorte tous les acides sébaciques d'ordre inférieur, y-compris l'acide capronique, activent le système: tissu musculaire — bleu de méthylène, les acides de l'ordre immédiatement supérieur: l'acide onanthique, l'acide caprylique, l'acide pèlargonique et l'acide caprique exercent par contre une action retardatrice sur la réduction: bleu de méthylène. Une expérience faite avec l'acide palmitinique, l'acide stéarique, l'acide oléique et l'acide élaidique donna le même résultat.

Les acides monobasiques non saturés: l'acide crotonique et l'acide allyl-acétique peuvent servir, eux aussi, comme donateurs d'hydrogène, bien que faibles. La déshydrogénation de l'acide crotonique offre un intérêt spécial, parce qu'elle parle en faveur de l'hypothèse d'après laquelle l'acide crotonique occupe à l'oxydation en acide β -oxybutyrique de l'acide butyrique la même place d'intermédiaire que celle occupée à l'oxydation en acide l-malique de l'acide succinique par l'acide fumarique. Les acides dicarboniques saturés, la série des acides oxalique malonique, etc. examinés présentent tous, à l'exception de l'acide succinique, qui est, on le sait, un donateur d'hydrogène très puissant, un action retardatrice, très forte pour l'acide oxalique, plus faible pour l'acide malonique et l'acide glutarique, faible pour l'acide adipinique et incertaine pour l'acide subérique et l'acide azélaïnique. Tandis que l'acide méthylsuccinique est un activateur de force modérée, l'acide diméthylsuccinique, l'acide diéthylsuccinique et l'acide méthyléthylsuccinique sous ses deux formes, haut-fusible et bas-fusible n'exercent aucun effet sur le système: tissu musculaire — bleu de méthylène. Le cas est le même pour l'acide allyl-malonique, l'acide éthyl-malonique, l'acide diméthyl malonique et l'acide diéthyl-malonique. Des quatre isomères: l'acide itaconique, l'acide citraconique, l'acide mésaconique et l'acide glutaconique, les trois premiers sont indifférents, tandis que l'acide glutaconique présente une activation faible. Le plus probable, c'est que, après hydratation en acide β -oxyglutarique, il se dés-

hydrogénise en acide acétone-dicarbonique. (Dakin a constaté¹ qu'à l'action exercée sur l'acide glutaconique par le tissu musculaire, il se forme de petites quantités d'acide β -oxyglutarique.) Le fait que l'acide acétone-dicarbonique retarde la réduction: bleu de méthylène, parle en faveur de l'hypothèse qui veut que la réaction: acide β -oxyglutarique — H_2 — acide acétone-dicarbonique, soit réversible. Il n'a pas été fait d'expérience avec l'acide β -oxyglutarique.

En examinant les acides tartriques stéréoisomères, Thunberg ne constata d'effet d'activation que dans l'acide l-tartrique. Mes méthodes plus sensibles permettent à l'effet plus faible de l'acide d-tartrique de se manifester aussi (également dans les expériences faites sur le tissu musculaire de la grenouille).

Comme l'ont déjà démontré Batelli et Stern, l'acide malique présente un effet identique à celui de l'acide fumarique, c.-à-d. une forte activation, mais sans que la décoloration s'achève. Le degré de décoloration où l'équilibre se produit dépend et de la concentration: bleu de méthylène première et de celle de l'acide malique, voir de l'acide fumarique. Des différents acides maliques, les formes: acides l- et i-malique ont été examinées, mais non pas la forme: acide d-malique. Le fait que l'action de l'acide l-malique, au sujet aussi bien de la concentration à laquelle l'activation se produit que de l'influence exercée sur le degré de décoloration où l'équilibre se fait, est considérablement plus grande que celle de l'acide i-malique, fournit une confirmation de la découverte de Dakin que c'est sur l'acide l-malique que se portent les enzymes.

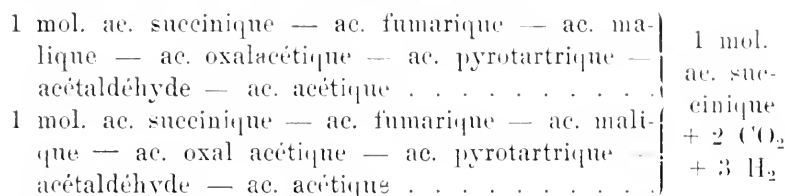
L'acide glycolique semble être un activateur faible. L'acide d-lactique (acide sarcrolactique) se montre, au sujet de l'effet d'activation, de beaucoup supérieur à l'acide i-lactique.

Des acides cétoniques examinés, l'acide pyroracémique, l'acide α -cétoglutarique et l'acide oxalacétique sont des activateurs puissants, tandis que l'acide acétone-dicarbonique (β -cétoglutarique, voir plus haut), l'acide lavulinique et l'acide triméthylpyroracémique sont indifférents ou retardateurs. Pour l'acide diacétique, voir plus bas. De ces acides les trois premiers sont tous d'un grand intérêt. Très probablement, l'acide cétoglutarique forme un intermédiaire dans la dissimilation en acide succinique de l'acide glutaminique. (Voir Thunberg l. c.).

¹ Dakin, Journ. of Biol. Chem., Vol. LII, n. p. 183; 1922.

L'acide oxalacétique se forme vraisemblablement à la déshydrogénisation de l'acide L-malique, après laquelle il se décarboxyle en acide pyroracémique, décarboxylé à son tour en acétaldéhyde.

L'acétaldéhyde compte parmi les activateurs puissants: à sa déshydrogénisation — après hydratation préalable — il doit se former de l'acide acétique. Si l'on part de l'hypothèse formulée par Thunberg, d'après laquelle il se forme de l'acide succinique à l'hydrogénisation de l'acide acétique (2 mol. d'acide acétique — H_2 — 1 mol. d'acide succinique), on peut imaginer la circulation suivante dans la dissimilation:



Les résultats ci-dessus, basés sur des expériences, fournissent, on le voit, un certain appui à un tel raisonnement.

Meyerhof a constaté¹ que l'acide glycérophosphorique exerce une action excessivement stimulante sur la respiration du tissu musculaire de la grenouille; la glycérine se comporte d'une façon indifférente et l'acide glycérique ne produit que peu d'effet. Or, l'acide glycérophosphorique se dévoile comme un activateur extraordinairement puissant vis-à-vis du système: tissu musculaire — bleu de méthylène; comme activateur, il est de tout point l'égal de l'acide succinique, que souvent même il dépasse; la glycérine est encore ici indifférente et l'acide glycérique n'est qu'un activateur assez faible. L'indifférence de la glycérine fait que l'on préfère voir agir la déshydrogénisation à l'endroit de l'accouplage de l'acide phosphorique et de la glycérine. Par l'hydratation et la déshydrogénisation une molécule d'acide glycérophosphorique produisait ainsi une molécule de glycérinealdéhyde et une molécule d'acide phosphorique. (L'oxydation d'acide glycérophosphorique constatée par Meyerhof était accompagnée d'un dégagement simultané d'acide phosphorique.) Le glycérinealdéhyde pur n'a pas encore été examiné. La glycérose (mélange de glycérinealdéhyde et de dioxiacétone) est cependant un activateur assez puissant. Au

¹ Meyerhof, Pflügers Arch., Vol. 175, p. 65: 1919.

sujet des trois glycérides acétiques (monacétine, diacétine et triacétine), il a été constaté qu'ils sont des activateurs d'une puissance considérablement supérieure à ce qu'indique le composant acétique.

L'acide diacétique de même que l'acétone sont des activateurs vis-à-vis du système: tissu musculaire — bleu de méthylène. L'acétone présente la particularité qu'à la suite d'une décoloration complète, la couleur bleue revient après un certain temps pour disparaître enfin peu à peu, et quelquefois très lentement. Ce type de réaction, on le rencontre si les quantités d'acétone et de bleu de méthylène sont bien dosées; autrement, l'oxydation de la léucobase se produit déjà avant que la décoloration soit achevée. Ce phénomène ne s'est pas produit aux expériences avec l'acide diacétique. On serait peut-être fondé à tirer de ceci la conclusion que la déshydrogénisation de l'acide diacétique ne se fait pas, normalement, après une décarboxylation en acétone préalable, mais après une scission hydrolytique en acide acétique. Nous verrions donc ici la jonction du chemin: acide butyrique \rightarrow acide crotonique \rightarrow acide β -oxybutyrique \rightarrow acide diacétique avec la grand'route de la dissimilation, qui passe par l'acide succinique.

Dans mes expériences avec le méthyl-alcool et l'éthyl-alcool, j'ai constaté une retardation à des concentrations d'alcool basses et puis, à concentration plus forte, une réduction: bleu de méthylène accélérée jusqu'à une certaine concentration d'alcool, à laquelle une retardation se produit de nouveau. J'attribue la première retardation à l'influence délétère que, d'après les recherches de Batelli et Stern¹ et de Grönvall,² les alcools (et d'ailleurs les aldéhydes aussi) exercent sur l'action de certains du moins des déshydrogénases («oxydones»). Selon Batelli et Stern,³ les muscles ne renferment pas d'alcooloxydase ou en renferment peu. Il semble qu'on doive chercher l'explication de cette divergence dans la grande labilité de l'enzyme en question; elle est détruite si, au lavage, on ne se sert pas d'eau distillée absolument pure. (Ceci s'applique également à quelques-unes des autres déshydrogénases.) De la même manière que les alcools cités se comporte aussi l'éthyl-éther. Le n-propyl-alcool et l'isobutyl-alcool ont été examinés également, mais

¹ Batelli et Stern, *Bioch. Zeitschr.*, Vol. 52, pp. 226 et 253; 1913.

² Recherches au Laboratoire de physiologie de l'Université de Lund, Suède: ces recherches n'ont pas encore été publiées.

³ Batelli et Stern, *Arch. internat. d. Physiol.*, Vol. XVIII, p. 408; 1921.

d'une manière insuffisante. Pour tous les alcools, le produit de leur déshydrogénisation doit être l'aldéhyde correspondant.

Le chloroforme, la paraldéhyde et l'éther diacétique exercent une action fortement délétère, et, le cas étant le même pour la phénolphthaléine, il ne faut évidemment pas en ajouter au moment de la neutralisation des acides. Le formaldéhyde n'a pas encore été examiné. Le dialdéhyde, le glyoxal, est un donateur d'hydrogène puissant: il doit se déshydrogéniser (après hydratation préalable) en acide glyoxalique. L'acide glyoxalique n'a pas encore été examiné non plus; mais en partant de son action accélérante sur la respiration du tissu musculaire de la grenouille (Meyerhof, l. c.), on doit pouvoir s'attendre à ce qu'il soit activateur également vis-à-vis du système: tissu musculaire — bleu de méthylène.

Lorsqu'il s'agit de juger du pouvoir que possède le tissu musculaire de dégager de l'hydrogène des amino-acides (ainsi que de certains autres des acides déjà nommés), il faut, vu leur grande capacité de fixer la concentration en ions H, user d'une précaution toute spéciale. Outre l'acide glutaminique et l'alanine (Thunberg), la valine et la cystine se sont révélées des activateurs certains: je suis, par contre, moins sûr en ce qui concerne, entre autres, la sérine, le glycocolle, la leucine et l'acide asparaginique. Il est douteux s'il faut considérer l'activation par la cystine de la réduction: bleu de méthylène comme une simple action donatrice. A la différence de la cystéine, la cystine ne réduit pas spontanément le bleu de méthylène.

Il est à remarquer que, même à des concentrations basses, la glucose retarde la réduction: bleu de méthylène.

(Travail du Laboratoire de physiologie de l'Université de Lund, Suède.)

Zur Kenntnis der essentiellen Hypertonie.

Von

WILLIAM KERPPOLA.

Seit VOLHARD und FAUR 1914 ihre Arbeit über die Nephropathien veröffentlichten, sind Zustände mit erhöhtem Blutdruck ein Gegenstand des allgemeinen Interesses geworden. Unter verschiedenen Nierenleiden erwähnen die Verfasser eine Gruppe, die benignen Nephrosklerosen, deren wichtigstes Symptome die Hypertonie ist, welche durch Sklerose der Nierengefäße bedingt wäre. Später sind jedoch viele Umstände hinzugekommen, welche dafür sprechen, dass in ähnlichen Fällen nicht selten die Blutdrucksteigerung funktionellen, eventuell nervösen Ursprungs sei. Diesem Zustande wird jetzt meist der Name essentielle Hypertonie beigelegt, besonders wenn Eiweiss im Harne fehlt. Da Blutdrucksteigerungen auch im Zusammenhang mit einem Teil innersekretorischer Störungen vorkommen, habe ich im Folgenden versucht zu ergründen, ob bei sog. essentieller Hypertonie Anzeichen von endokrinen Störungen konstatiert werden können.

I. Blutbild.

Frühere Untersuchungen des roten Blutbildes bei essentieller Hypertonie (benigne Nephrosklerose) habe ich nur bei VOLHARD angetroffen. Er teilt das Resultat von 75 Blutuntersuchungen mit. Unter diesen kam in 30 Fällen eine Vermehrung der Anzahl der roten Blutkörperchen bis zu Werten von 7 Mil-

lionen vor. Als wahrscheinliche Ursache nimmt Verfasser die Plethora vera an.

Als meine Untersuchungen schon ungefähr ein Jahr lang fortgesetzt waren, veröffentlichte KYLIN eine vorläufige Mitteilung über die weissen Blutkörperchen in 16 Fällen essentieller Hypertonie. Die totale Anzahl der Leukozyten fand er normal, 14 Fälle zeigten eine relative Lymphozytose mit Werten von 40—50 %. Als wahrscheinliche Ursache führt Verfasser innersekretorische Störungen an.

Meine eigene Untersuchung umfasst 31 Fälle essentieller Hypertonie, sämtliche ohne Eiweiss im Harn. Der Häoglobingehalt wurde nach SAHLI bestimmt, rote und weisse Blutkörperchen wurden gezählt, und das weisse Blutbild wurde durch Differenzierung im Trockenpräparat festgestellt. Alle Blutproben wurden bei nüchternem Magen entnommen.

Folgende Tabelle veranschauligt die Resultate.

Tabelle 1.

Fall	Alter	Geschlecht	Blutdruck ¹	Hb %	Rote Blutkörperchen	Index	Weisse Blutkörperchen	Neutrophile %	Eosinophile %	Mastzellen %	Mononukleäre + Übergangsformen %	Lymphozyten %	Mononukleäre + Lymphozyten %
1	67	♀	170—140	90	4,600,000	0.97	5,100	69.0	1.0	0.6	13.3	16.1	29.4
2	58	♀	220—160	95	4,800,000	0.98	8,400	70.5	0	0	16.0	13.5	29.5
3	40	♀	154—116	100	5,100,000	0.98	5,500	57.0	4.2	0	20.8	18.0	38.8
4	22	♂	150—110	95	4,980,000	0.96	5,200	84.3	0.3	0.5	6.3	8.6	14.9
5	56	♂	240—175	90	4,940,000	0.91	7,600	63.0	5.3	0	13.3	18.4	31.7
6	61	♂	250—200	100	5,000,000	1.00	7,800	—	—	—	—	—	—
7	60	♂	248—96	95	4,660,000	1.03	8,100	50.8	6.2	0	15.5	27.5	43.0
8	50	♀	150—120	100	5,020,000	1.00	5,600	70.0	1.6	0.4	5.2	22.8	28.0
9	17	♂	145—118	95	4,990,000	0.98	7,400	61.5	4.5	1.8	16.5	16.2	32.7
10	48	♀	160—145	80	4,020,000	1.00	5,700	46.7	0.3	0	32.5	20.5	53.0
11	33	♂	195—165	120	6,400,000	0.97	12,000	51.0	0.6	0.4	14.3	33.7	48.0
12	40	♂	165—147	90	5,060,000	0.90	7,800	63.6	9.0	0.3	6.0	21.1	27.1
13	48	♀	220—146	80	4,450,000	0.90	5,700	63.8	0.8	0	10.3	25.1	35.4

¹ Die Zahlen geben den höchsten und niedrigsten in der Klinik gemessenen maximalen Blutdruckwert wieder. Die Messungen wurden in der Regel täglich ausgeführt.

Fall	Alter	Geschlecht	Blutdruck	Hb. %	Rote Blutkörperchen	Index	Weisse Blutkörperchen	Neutrophile %	Eosinophile %	Mastzellen %	Mononukleäre + Lymphozytenformen %	Mononukleäre + Lymphozyten %	Lymphozyten %
14	61	♀	150—110	85	4,440,000	0.96	5,350	51.1	2.4	0.5	11.0	34.7	45.7
15	54		180—120	100	5,410,000	0.92	6,750	45.1	4.0	0.5	25.1	25.3	50.1
16	61		160—124	95	4,970,000	0.96	4,900	51.9	2.0	0.3	10.0	35.8	45.8
17	39	♂	178—116	90	4,660,000	0.97	6,350	69.4	3.0	0.1	7.5	20.0	27.5
18	44	♂	163—110	90	4,850,000	0.95	7,350	54.4	2.0	0.5	18.0	25.1	43.1
19	53		180—110	105	5,210,000	1.00	6,700	64.2	2.1	0.3	9.1	24.3	33.1
20	54	♂	165—140	85	4,520,000	0.94	3,050	47.0	0	0	8.5	44.5	52.5
21	28	♂	200—195	105	5,500,000	0.95	7,500	—	—	—	—	—	—
22	60	♀	155—140	85	4,720,000	0.90	8,450	47.7	1.0	0	12.3	39.0	51.3
23	39	♂	205—135	90	4,670,000	0.97	8,400	75.9	3.8	0.5	8.1	11.7	19.8
24	52	♂	223—115	105	5,150,000	1.02	7,250	64.3	2.0	0	8.4	25.3	33.7
25	69	♀	210—165	100	5,010,000	1.00	10,000	71.5	3.2	0	8.3	17.0	25.3
26	74	♂	205—170	95	4,930,000	0.96	5,600	42.1	9.3	0	14.0	34.6	48.6
27	66	♂	195—185	75	3,950,000	0.96	11,300	71.4	3.0	0	5.1	20.5	25.6
28	60	♂	170—145	115	5,820,000	0.99	7,000	58.4	4.0	0.1	11.2	26.3	37.5
29	28	♀	205—153	85	4,400,000	0.96	10,000	75.2	0.1	1.6	4.3	18.8	23.1
30	56	♂	205—160	95	4,850,000	0.98	7,200	49.7	2.0	0	17.3	31.0	48.3
31	55		190—165	105	5,170,000	1.03	5,750	66.6	0.8	0.1	4.0	28.5	32.5

Um zum Vergleich mit den angeführten Resultaten Normalwerte zu erhalten, wurde das Blutbild bei 30 Normalpersonen nach derselben Methode bestimmt, welche bei der Hypertoniefällen angewandt wurde. Die erhaltenen maximal, minimal und mittel Werte bei 18 Männern und 12 Frauen gehen aus Tabelle 2 hervor. Die Resultate stimmen mit denen von einheimischen Forschern früher angestellten Blutuntersuchungen bei normalen Personen überein.

Beim Vergleich der bei essentieller Hypertonie erhaltenen Werte mit den angegebenen Normalwerten kann folgendes konstatiert werden:

Tabelle 2.

Geschlecht	Hämoglobin			Rote Blutkörperchen		
	max.	min.	mittel.	max.	min.	mittel.
Männer . . .	100	95	98	5,320,000	4,800,000	5,100,000
Frauen . . .	90	80	96	4,690,000	4,450,000	4,560,000

Index		Weisse Blutkörperchen			Neutrophile %			Eosinophile %		
max.	min.	max.	min.	mittel.	max.	min.	mittel.	max.	min.	mittel.
1.00	0.91	6,200	4,500	5,428	71.3	48.8	60.6	2.8	0.3	1.4
0.97	0.90	8,000	5,200	5,900	68.3	48.5	57.7	3.0	0.5	1.5

Mastzellen %			Monon. + Übergangsformen %			Lymphozyten %			Monon. + Lymphozyten %		
max.	min.	mittel.	max.	min.	mittel.	max.	min.	mittel.	max.	min.	mittel.
1.3	0	0.2	10.3	4.0	6.5	38.0	22.8	31.4	48.3	27.9	37.8
1.3	0	0.4	9.1	5.3	6.7	40.5	25.1	33.7	47.7	31.4	40.8

Erhöhte Werte für den Hämoglobingehalt kommen in 15 Fällen vor; 4 Männer mit 105 % in 2 Fällen und 115—120 % in den zwei übrigen, und 11 Frauen mit 95 % in 4 Fällen und 100—105 % in den übrigen 7 Fällen. Schwach herabgesetzte Hb-werte zeigen nur 2 Fälle. Mässig vermehrter Hämoglobingehalt im Blut kann also in ungefähr 50 % der Fälle festgestellt werden.

Die Anzahl der roten Blutkörperchen ist über normal in 14 Fällen, nämlich bei 3 Männern (6.4—5.5 Millionen) und 11 Frauen (5.41—4.93 Millionen), von diesen hatten 7 über 5 Millionen. Ein wenig herabgesetzte Zahlen kommen in 3 Fällen vor; jedoch nur in einem ein niedriger Wert von 3,950,000. Einigermassen vermehrte Anzahl der roten Blutkörperchen wurde also in ungefähr 45 % der Fälle beobachtet.

Die von mir gefundenen Zahlen für Hb und rote Blutkörper-

perchen stimmen mit den von VOLHARD beschriebenen roten Blutbilde gut überein.

Leichte Leukozytose kommt 13 mal vor, bei 8 Männern (12.000—7.000) und 5 Frauen (11.300—8.400). Zweimal sehen wir Leukopenie, in dem einen Fall in etwas grösserem Grade, nämlich 3.050. Mässige Leukozytose ist also in etwas über 40 % der Fälle vorhanden gewesen.

Im weissen Blutbilde befinden sich die neutrophilen Zellen bei Männern in normalen Grenzen, bei Frauen sind sie in einigen Fällen schwach vermehrt, aber in ebenso vielen im selben Grade verringert. In einem Falle sind sie recht zahlreich, 84.3 %.

Eosinophile Zellen kommen in grösserer Anzahl als normal in 8 Fällen vor, bei 4 Männern (9.0—4.0) und bei 4 Frauen (9.3—4.0). Eine Mässige Eosinophilie wird also in zirka 30 % der Fälle gefunden.

Die basophilen Zellen geben in sämtlichen Fällen normale Zahlen. Die mononukleären Zellen und Übergangsformen sind in 17 Fällen vermehrt, bei 5 Männern (16.5—11.2) und bei 12 Frauen (32.5—10.0). Zweimal haben wir eine Verminderung. Mässige, oft sogar starke Mononukleose findet sich also in ungefähr 60 % der Fälle.

Die Lymphozyten können nur in einem Falle als vermehrt angesehen werden, dagegen finden sich geringere Werte als normal in 12 Fällen, bei 2 Männern (16.2—13.5) und bei 10 Frauen (20.5—8.6).

Nur in einem Falle waren die einkernigen Zellen ein wenig vermehrt (über 50 %) auf Kosten der neutrophilen. Das umgekehrte Verhältnis haben wir in 5 Fällen mit 25.6—14.9 einkernige. Die Mononukleären Zellen sind in ungefähr gleich vielen Fällen auf Kosten der Lymphozyten vermehrt, als die neutrophilen Zellen. Wo die neutrophilen höhere Zahlen geben, sind die Lymphozyten im allgemeinen einer geringeren Anzahl.

Zwischen der Höhe des Blutdruckes, dem Alter der Personen und dem Geschlechte einerseits und dem Blutbild andererseits lässt sich kein Zusammenhang aufstellen.

Bei essentieller Hypertonie ist das Blutbild so verändert, dass *erhöhte Hämoglobininwerte in zirka 50 % und erhöhte Werte für rote Blutkörperchen in ungefähr 45 % der Fälle vorkommen; schwache Leukozytose wird in ungefähr 40 %, mässige*

Eosinophilie in ungefähr 50 % und oft starke Mononukleose in ungefähr 60 % der untersuchten Fälle gefunden.

II. Blutkoagulation.

Frühere Angaben über die Blutgerinnung bei essentieller Hypertonie habe ich in dem mir zugänglichen Schrifttum nicht finden können.

Meine Untersuchungen betreffen 26 Fälle essentieller Hypertonie, bei welchen der Zeitpunkt des Eintritts der Gerinnung und des Abschlusses bestimmt wurde. Dieses geschah nach der Methode von BÜRKER. Die Resultate gehen aus der Tabelle 3 hervor.

Tabelle 3.

Fall	Alter	Geschlecht	Blutdruck	Blutgerinnung		Fall	Alter	Geschlecht	Blutdruck	Blutgerinnung	
				Anfang	Ende					Anfang	Ende
2	58	♂	220—160	7	14	19	53	♀	180—110	5	10
3	40	♂	154—116	5 ¹ / ₂	10	20	54	♂	165—140	4 ¹ / ₂	8
5	56	♂	240—175	5 ¹ / ₂	10	22	60	♂	155—140	5 ¹ / ₂	10
7	60	♂	248—96	6	10	23	39	♂	205—135	6	11
9	17	♂	145—118	5 ¹ / ₂	7 ¹ / ₂	24	52	♀	223—115	6	12
10	48	♀	160—145	6	11 ¹ / ₂	25	69	♀	210—165	5 ¹ / ₂	10
12	40	♂	165—147	5 ¹ / ₂	10	26	74	♂	205—170	6	11
13	48	♀	220—146	5 ¹ / ₂	11	27	66	♂	195—185	5 ¹ / ₂	11
14	61	♂	150—110	5 ¹ / ₂	10	28	60	♂	170—145	7	13
15	54	♂	180—120	5	9	29	28	♂	205—153	6	11
16	61	♂	160—124	7	14	30	56	♂	205—160	6	11
17	39	♂	178—116	5 ¹ / ₂	10	31	55	♂	190—165	5	11
18	44	♂	163—110	4	7	32	51	♂	175—145	5 ¹ / ₂	9

Um die Blutgerinnungszeit bei normalen Personen festzustellen, habe ich 10 normale Fälle untersucht. Bei diesen trat die Gerinnung in 8 Fällen nach 5 Minuten und in 2 nach 4¹/₂ Minuten ein, das Ende wechselte zwischen 8 und 10 min. BÜRKER giebt auch an, dass die Blutkoagulation in normalen Fällen nach 5 Min. einsetzt. Bei Beurteilung der Resultate

muss der Beginn der Koagulation als das genauere und Ausschlaggebende Moment angesehen werden. Daher habe ich im folgenden das Blutgerinnungsvermögen als etwas herabgesetzt bezeichnet, wenn die Gerinnung nach 6 Min. eintrat, und als ein wenig beschleunigt, wenn dasselbe nach 4 Min. eintraf.

Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass die Blutkoagulationszeit nur in einem Fall ein wenig verkürzt ist (4 Min.). Eine Gerinnungszeit von 6 Minuten zeigen 7 Fälle, eine solche von 7 Min., 3 Fälle. In diesem trat das Ende der Gerinnung im allgemeinen im selben Verhältnis später ein. Eine verlängerte Koagulationszeit kam also in 10 Fällen vor, was ungefähr 40 % der Totalzahl ausmacht. Die übrigen zirka 60 % haben normale Blutgerinnungszeit.

Zwischen der Koagulationszeit und der Höhe des Blutdruckes, dem Alter der Personen und dem Geschlechte kann kein Zusammenhang gefunden werden.

Aus dem Angeführten ist ersichtbar, dass *das Blutgerinnungsvermögen bei essentieller Hypertonie in ungefähr 60 % der Fälle normal und in ungefähr 40 % ein wenig herabgesetzt ist.*

III. Alimentäre und spontane Hyperglykämie und Glykosurie.

Das Vorkommen von Hypertonie im Zusammenhang mit Glykosurie scheint zuerst von FALTA und EHRSTRÖM beobachtet werden zu sein. In ihrer Arbeit über die Nephropathien erwähnen VOLHARD und FAHR, dass sie bei Nephrosklerose nicht selten Zucker im Harne gefunden hätten. Etwas später giebt EHRSTRÖM in einer Arbeit über Nephrosklerosen an, dass in 9.9 % seiner Fälle, vorübergehende oder permanente Glykosurie vorhanden war. KYLIN veröffentlicht in seiner oben erwähnten vorläufigen Mitteilung die Resultate der Blutdruckmessungen bei 58 Fällen mit Diabetes, von welchen 42 über und 16 unter 40 Jahren alt waren. 75 % der erstgenannten hatten einen Blutdruck von über 160 mm Hg und ungefähr 50 % einen Druck von 180 mm Hg oder darüber. Die unter 40 Jahre alten Diabetiker besaßen in der Regel einen normalen Blutdruck, nur in zwei Fälle war der Maximaldruck 140—160 mm Hg.

Seit Anfang 1920 wurden in der I. Medizinischen Klinik hierselbst 53 Fälle von Diabetes aufgenommen, aber nur an 41

von diesen wurde der Blutdruck gemessen; von diesen waren 18 über und 23 unter 40 Jahren alt. In 7 Fällen konnte Hypertonie konstatiert werden. Beiliegende Tabelle zeigt die näheren Resultate.

Tabelle 4.

Alter	Blutdruck	Albumin im Harn $\frac{0}{100}$	Zucker % im Harn, max.
17	140—118	0	1.0
22	155	Spuren	4.2
43	145—115	0	1.0
48	145—130	1.2—0.3	0.5
57	154—120	0.5—0	6.5
59	215—180	4.5—1.0	6.0
62	165—123	Spuren	5.6

Über 40 Jahre alte Diabetiker haben also gesteigerten Blutdruck in ungefähr 30 % der Fälle und die Drucksteigerung beträgt in der Regel weniger als 165 mm Hg. nur in einem Fall von gleichzeitiger Schrumpfniere war der Druck über 200 mm Hg. Bei Zuckerkranken unter 40 Jahren kam Hypertonie nur in 2 Fällen vor (155—140).

Aus der Tabelle geht ferner hervor, dass in Diabetesfällen mit Hypertonie oft Albumin im Harn vorkommt. In den 34 untersuchten Fällen ohne Drucksteigerung konnten Spuren von Eiweiss dagegen nur 3 mal im Harn nachgewiesen werden.

Angaben über Blutzuckerwerte bei essentieller Hypertonie habe ich auch bei einem Teil der Autoren gefunden. HÄRLE untersuchte 17 Fälle und fand in vieren erhöhten Wert für Blutzucker (0.122—0.135). HAGELBERG fand unter 8 untersuchten Fällen Hyperglykämie in 6 (0.125—0.175). Einwenig gesteigerte Blutzuckerwerte erhielten ROLLY, OPPERMANNS und HIRSCH. Der letztgenannte beobachtete ausserdem in mehreren Fällen eine alimentäre Glykosurie. KYLIN giebt in der erwähnten Arbeit an, dass er in 15 untersuchten Fällen nur einmal einen für Blutzucker erhöhten Wert auf nüchternen Magen erhalten hätte und zuweilen eine herabgesetzte Kohlehydrattoleranz. Als Ursache der Hyperglykämie und der herabgesetzten Kohlenhydrattoleranz wurden innersekretorische Störungen (ROLLY und KYLIN), vermehrte Adrenalinproduktion (HAGELBERG) und Störungen des Stoffwechsels (HÄRLE) beschul-

digt. FRANK giebt normale Werte für Blutzucker bei essentieller Hypertonie an.

Da also über den Blutzuckerwert bei essentieller Hypertonie verschiedene Ansichten herrschen und keine systematischen Zuckerbelastungsversuche veröffentlicht worden sind habe ich in 26 Fällen dieser Krankheit den Blutzuckergehalt auf nüchternen Magen und nach Einnahme von 100 gr. Traubenzucker jede halbe Stunde, während zweier Stunden, bestimmt. Der Blutzuckergehalt wurde nach LEWIS-BENEDIKTS kolorimetrischer Methode bestimmt, ausgearbeitet für HELLGES kolorimeter von Dr. M. SAVOLIX. Während der Versuche wurde der Harn während 3 Stunden systematisch auf Zucker geprüft. Die erhaltenen Resultate erbellen aus Tabelle 5.

Tabelle 5.

Fall	Alter	Geschlecht	Blutdruck	Blutzucker auf nüchternen Magen	Blutzucker nach				Zucker im Harn nach		
					1/2 S.	1 S.	1 1/2 S.	2 S.	1 S.	2 S.	3 S.
2	58	♂	220—160	0.099	0.172	—	—	—	0	0	0
3	40	♀	154—116	0.109	0.185	—	—	—	Spuren	0	0
4	22	♂	150—110	0.075	0.178	—	—	—	0	0.4	0
5	56	♂	240—175	0.122	0.198	—	—	—	0	0	0
7	60	♂	248—96	0.099	0.132	0.119	0.109	0.106	0	0	0
9	17	♂	145—118	0.106	0.165	—	—	—	0.1	Spuren	0
10	48	♂	160—145	0.072	0.122	0.112	0.112	0.075	0	0	0
12	40	♂	165—147	0.099	0.148	0.109	0.109	0.096	0	0	0
13	48	♂	220—146	0.099	0.162	0.214	0.231	0.165	0	0	0
14	61	♂	150—110	0.109	0.155	0.142	0.106	0.096	0	0	0
15	54	♂	180—120	0.099	0.155	0.188	0.145	0.132	0	0	0
16	61	♂	160—124	0.096	0.157	0.198	0.155	0.129	0	0	0
17	39	♂	178—116	0.089	0.132	0.106	0.109	0.112	0	0	0
18	44	♂	163—110	0.099	0.198	0.185	0.175	0.162	0	0	0
19	53	♂	180—110	0.089	0.142	0.148	0.118	0.143	0	0	0
20	54	♂	165—140	0.086	0.162	0.178	0.178	0.165	0	0	0
22	60	♂	155—140	0.109	0.188	0.214	0.241	0.219	0	0.9	0.8
23	39	♂	205—135	0.099	0.155	0.178	0.165	0.132	0	0	0
24	52	♂	223—115	0.096	0.142	0.211	0.211	0.132	Spuren	0.1	Spuren
25	69	♀	210—165	0.086	0.122	0.142	0.132	0.119	0	0	0
26	74	♂	205—170	0.089	0.132	0.175	0.185	0.175	0	0	0

Fall	Alter	Geschlecht	Blutdruck	Blutzucker % auf nüchternen Magen	Blutzucker % nach						Zucker % im Harn nach		
					1 1/2 S.	1 S.	1 1/2 S.	2 S.	1 S.	2 S.	1 S.	2 S.	3 S.
27	66	♂	195—185	0.089	0.129	0.142	0.142	0.132	0	0	0		
28	60	♂	170—145	0.086	0.109	0.119	0.109	0.096	0	0	0		
29	28	♂	205—153	0.086	0.142	0.188	0.172	0.145	0	0	0		
30	56	♂	205—160	0.086	0.145	0.165	0.165	0.155	0	0	0		
31	55	♂	190—165	0.099	0.155	0.241	0.201	0.135	0	1.1	Spuren		

In 10 Normalbestimmungen wechselte der Blutzuckerwert auf nüchternen Magen zwischen 0.089 und 0.099 % und war im Durchschnitt 0.094 %. Eine halbe Stunde nach der Traubenzuckerprobe betrugen die Zahlen 0.145—0.132 (in einem Fall 0.122) durchschnittlich 0.136; nach eine Stunde wiederum 0.106—0.086 (in einem Fall 0.122) im Mittel 0.098; nach anderthalb Stunden 0.112—0.075 (in einem Fall 0.122) durchschnittlich 0.098 und schliesslich nach zwei Stunden 0.109—0.075, im Mittel 0.091.

Die normale Blutzuckerkurve steigt also von Nüchternwerten 0.09—0.10 bei 100 gr Traubenzuckerbelastung auf maximale Werte von 0.145—0.130 nach einer halben Stunde, um nach einer Stunde wieder auf die Initialwerte oder nahe zu ihnen zu fallen; diese Zahlen bleiben auch nach 1 1/2 und 2 Stunden in der Regel bestehen. Der Verlauf der Kurve entspricht bei der von mir angewandten Methode den Werten, welche frühere Verfasser erhalten haben.

Wenn wir die bei Hypertonie erhaltenen Zahlen mit den ebenangegebenen Normahlzahlen vergleichen, so kann Folgendes konstatiert werden. Der Blutzuckerwert auf nüchternen Magen bewegt sich mit einer Ausnahme (0.122) in normalen Grenzen. Nach 1 1/2 Stunde steigen die Werte in ungefähr der Hälfte der Fälle über die Norm bis 0.155—0.198, in zwei Fällen ist die Zahl etwas unter der Norm, in einem Fall (28) wird eine Steigerung des Nüchternwertes kaum beobachtet. Nach einer Stunde ferner steigen die Werte in z. B. 75 % der Fälle und erreichen in 4 Fällen über 0.200 mit dem Maximalenwert von 0.241; 5 Fälle, entsprechend 25 % der ganzen Anzahl, nähern sich oder erreichen ihre Anfangszahlen. Nach 1 1/2 Stunden sind die Werte im grossen gesehen unverändert.

teils etwas höher, teils etwas niedriger als früher, teils dieselben, nur ein Fall ausser den früheren, erreichte seinen Initialwert. Nach 2 Stunden kommt noch ein Fall hinzu. Von den übrigen zeigt nur ein Fall über 0.200, 5 über 0.150 und die übrigen über 0.129.

In 5 Fällen also in zirka 20 % der Gesamtzahl haben wir eine Zuckerkurve von normalem Typus, in einem Fall (28) wurden die Blutzuckerwerte beinahe garnicht von der Traubenzuckerbelastung beeinflusst. In zirka 80 % der Fälle, unter welchen jedoch 5 keine vollständige Zuckerkurve besitzten, kommt eine Zuckerbelastungskurve vor, welche in einem Teil der Fälle nur gesteigert oder verlängert ist, in einem anderen Teil dagegen sowohl bedeutend verlängert als auch gesteigert ist. Die grössten Blutzuckerwerte treten öfters nach 1¹/₂ und 2 Stunden auf.

Nur in 6 Fällen konnte Zucker im Harn nachgewiesen werden, drei von diesen zeigten auch die höchsten Blutzuckerwerte bei der Belastungsprobe (über 0.200), die drei übrigen haben eine ungenügende Zuckerkurve. Zucker fand sich im Harn 3 mal nach 1 Stunde (Spuren—0.1 %), 5 mal nach zwei Stunden (Spuren—1.1 %) und 3 mal nach 3 Stunden (Spuren—0.8 %). Zucker zeigt sich im Harn also bei etwas über 25 % der Fälle.

Zwischen Zuckerumsatz einerseitz und Blutdruckhöhe, Geschlecht und Alter der Person andererseits ist kein Zusammenhang nachweisbar.

Unter den Fällen von Hypertonie können wir einen stufenweisen Übergang von schwach herabgesetzter Zuckertoleranz bis zum wirklichen Diabetes verfolgen. Derselbe führt über eine etwas gesteigerte resp. verlängerte Zuckerkurve zu einer stark gesteigerten und verlängerten solchen, und ferner über alimentäre Glykosurie zu spontaner, vorübergehender und schliesslich permanenter Glykosurie.

Bei essentieller Hypertonie ist der Blutzuckergehalt auf nüchternen Magen in der Regel normal. Eine herabgesetzte, teilweise sogar stark herabgesetzte Zuckertoleranz kann in ungefähr 80 % der Fälle konstatiert werden, wobei in ungefähr 25 % eine alimentäre Glykosurie auftritt. Diabetes ist relativ oft mit Hypertonie kombiniert bei über 40 Jahre alten Personen, bei jüngeren nur ausnahmsweise.

Die oben beschriebenen Veränderungen des Blutbildes, der Blutgerinnung und des Zuckerumsatzes sind in der Regel unabhängig von einander und von der Blutdrucksteigerung.

In diesem Zusammenhange möchte ich nur hervorheben, dass den obenbeschriebenen Veränderungen ähnliche Zustände im Verein mit innersekretorischen Störungen vorkommen. In einer folgenden Abteilung der Arbeit will ich auf diese Frage zurückkommen.

Schriftenverzeichnis.

BENEDICT. Note on the determination of blood sugar by the modified pieric acid method. Journ. Biol. Chemistry. Bd. 37, 1919, p. 503. — BÜRGER, Vereinfachte Methode zur Bestimmung der Blutgerinnungszeit. Arch. f. ges. Physiologie. Bd. 149, 1913. — EHRSTRÖM. Nefrosklerosen. Finska Läkaresällsk. Handl. Bd. LX, 1918, S. 365. — FALTA, Die Erkrankungen der Blutdrüsen. 1913. — FRANK, Bestehen Beziehungen zwischen chromaffinem System und der chronischen Hypertonie? Deutsch. Arch. f. Klin. Medizin. Bd. 103, 1911. — HAGELBERG, Hypertonie und Blutzucker. Berl. klin. Wochenschr. 1912, N:o 40. — HIRSCH, Blutzucker und vasculäre Hypertonie. Biochem. Zeitschr. Bd. 75, 1916, S. 189. — HÄRLE, Hypertonie und Blutzucker. Zeitschr. f. klin. Medizin. Bd. 92, 1921, n:o 1—2. — KYLIN, Hypertonie und Zuckerkrankheit. Zbl. f. innere Medizin. 1921, N:o 45. — ROLLY und OPPERMAN, Das Verhalten des Blutzuckers bei Gesunden und Kranken. Biochem. Zeitschr. Bd. 48, 1913, S. 268. — VOLHARD, Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen (BRIGHTsche Krankheit). Handb. der inner. Medizin von MOHR und STAHELIN. Bd. III, Berlin 1918.

Ist die erhalten gebliebene Sensibilität der letzten Sakralsegmente ein differentialdiagnostisches Unterscheidungsmerkmal zwischen extra- und intramedullaren Rückenmarksaaffektionen?¹

Von

WILLIAM KERPPOLA

Helsingfors.

(mit 4 Fig. im Text).

Bei Herderkrankungen des Rückenmarks mit aufgehobener oder herabgesetzter Sensibilität der Segmente, welche unterhalb des Herdes belegen sind, kann die Sensibilität der letzten Sakralsegmente erhalten geblieben sein. Diese Tatsache ist schon früh beobachtet worden, unter anderen von BRUNS, HEAD und THOMPSON haben 1906 diese Frage näher behandelt. Sie versuchten die unter gewissen Umständen erhaltene Sensibilität der letzten Sakralsegmente zu erklären, indem sie einen besonderen, lamellären Verlauf für die Bahnen von den sakralen und höhergelegenen Rückenmarkssegmenten, annahmen. Später sind Fälle von erhaltener Sakralsensibilität von mehreren französischen, wie deutschen Forschern veröffentlicht worden, unter anderen von SERKO und FÖRSTER. Der erstgenannte vermutet, dass die erhaltene Sensibilität auf einer verschiedenen Entwicklung der Empfindung in verschiedenen Systemen beruhe, der letztere macht geltend, dass die in gewissen Teilen erhaltene Empfindung von phylogenetischen Bedeutung wäre.

Im Jahre 1918 veröffentlichte KARPLUS eine grössere Arbeit

¹ Vortrag zur I. Nordischen Neurologenversammlung in Kopenhagen den 30 - 31 Aug. 1922.

über die Sensibilitätsverhältnisse der letzten Sakralsegmente in 50 Fällen verschiedener Rückenmarkserkrankungen (Karies der Wirbelsäule, Myelitis, Tumor, Schusswunden). In 31 von diesen Fällen fand er eine erhaltene Sensibilität der letzten Sakralsegmente. Die Empfindung war entweder vollständig oder nur teilweise erhalten (z. B. nur an Penis und Scrotum in 13 Fällen). Es konnten auch nur ein Teil Empfindungskvalitäten (z. B. Berührung) erhalten sein. Zu seiner Erklärung der Symptome stimmt Verfasser der Auffassung HEAD's und THOMPSON's bei. Die Sonderstellung des Penis und des Scrotum in gewissen Fällen beruhe auf einer physiologisch besseren Innervation, mit besserer Vertretung im Zentralorgan.

Über erhaltene Empfindung der letzten Sakralsegmente bei zerebralen Erkrankungen haben FÖRSTER, KARPLUS und besonders PFEIFER berichtet.

1917 beobachtete FABRITIUS im Chirurgischen Krankenhause zu Helsingfors einen Fall (I) von extramedullarem Rückenmarkstumor mit totaler Paraplegie der unteren Extremitäten und fast ganz aufgehobener Sensibilität vom VIII. Dorsalsegment abwärts, aber mit beinahe vollständig erhaltener Sensibilität der letzten Sakralsegmente. Der in diesem Falle auffallende Kontrast einerseits zwischen der noch ziemlich erhaltenen Sensibilität (besonders für Temperatur) in den letzten Sakralsegmenten und andererseits der fast völlig unterbrochenen sensiblen Leitung von den übrigen, unterhalb des Tumors belegenen Segmenten, wie auch die beinahe totale Unterbrechung der motorischen Leitung, lenkte die Aufmerksamkeit auf ähnliche Verhältnisse in anderen Fällen. Auch sprach FABRITIUS in einem Vortrag vor der Finnischen Ärzteversammlung 1919 auf Grund früherer Studien, besonders die Temperaturempfindung betreffend, die Vermutung aus, dass die erhaltene Sensibilität der letzten Sakralsegmente für die Differentialdiagnose zwischen extra- und intramedullaren Rückenmarkserkrankungen von Bedeutung wäre.

Mit Rücksicht hierauf wurden bis jetzt 13 Fälle von Rückenmarksaffektionen beobachtet. Da ich Gelegenheit hatte den obenbeschriebenen Fall zu sehen, und als früherer Assistent des Dozenten FABRITIUS von ihm beobachteten Fälle zu untersuchen und selbst über ähnliche Fälle verfüge, nehme ich die Gelegenheit wahr über die Resultate hier zu berichten.

Von den 13 beobachteten Fällen ist in 9 die Sensibilität der letzten Sakralsegmente erhalten. Die Empfindung ist normal oder fast normal in 5 Fällen, in 4 ist sie ein wenig herabgesetzt, in einem von diesen ist die eine Seite empfindlicher als die andere, in einem anderen wird Wärme schlechter als Kälte empfunden. In höher belegenen Segmenten ist in 4

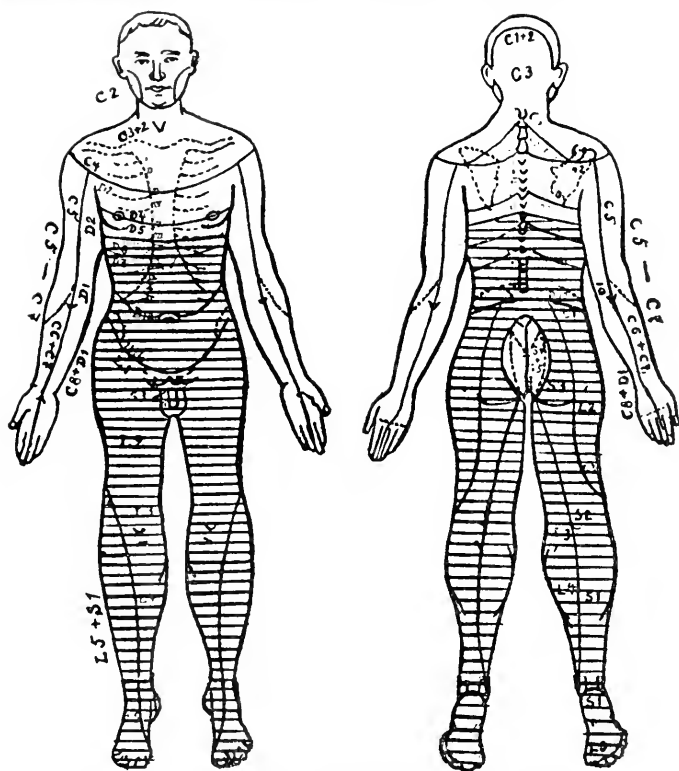


Fig. 1. Fall V. *Extramedullares Endotheliom.*

Sensibilität fast erloschen vom VII. Dorsalsegment abwärts, aber beinahe vollständig erhalten in den letzten Sakralsegmenten.

Fällen die Sensibilität beinahe total erloschen, in 5 Fällen in verschiedenem Grade herabgesetzt, manchmal verschieden für die verschiedenen Empfindungsqualitäten. Das Verhältnis zwischen der Sensibilität höherer Segmente und derjenigen der letzten Sakralsegmente ist wechselnd. In den meisten Fällen ist der Kontrast scharf, in einem Teil weniger ausgeprägt, aber in sämtlichen ist doch die Sensibilität der letzten

Sakralsegmente ausgesprochen besser erhalten als in der Umgebung und in höher belegenen Segmenten (Fig. 1 und 2). Die motorische Lähmung der Beine ist in allen Fällen vom spastischer Typus, teils total teils partiell.

In 7 Fällen wurde durch Operation und in einem durch Röntgenuntersuchung eine lokale, extramedulläre Affektion

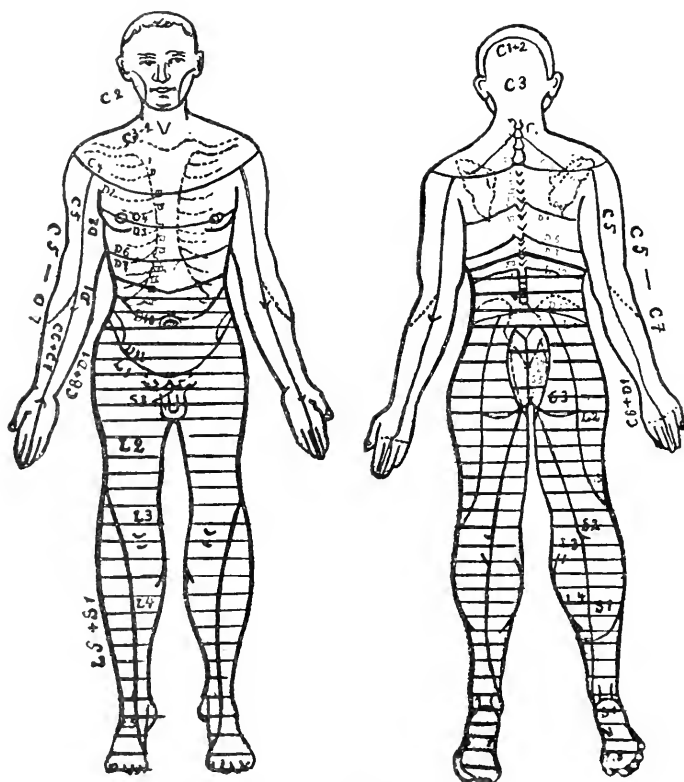


Fig. 2. Fall IX. *Extradurale Cyste.*

Mässig herabgesetzte Sensibilität von IX. Dorsalsegment abwärts, aber deutlich besser erhalten in den letzten Sakralsegmenten als in höher belegenen Rückenmarkesegmenten.

zwischen dem VI—XI. Dorsalsegment nachgewiesen. In den verschiedenen Fällen bestand der Prozess in: einer Metastase eines Magenkarzinoms, in Spondylitis, Endotheliom, tuberkulöser Pachymeningitis, kartilaginöser Exostose und Cyste. Zweimal waren es Tumoren, die nicht weiter untersucht wurden. Die Erkrankungen waren teils extra- teils intradural,

aber immer extramedullar. In einem Fall (VII) wurde bei der Operation nichts Anormales gefunden.

Mit halbseitig erloschener Sensibilität der letzten Sakral-segmente wurden in Ganzen 4 Fälle beobachtet. In sämtlichen ist die Sakralsensibilität nur für Schmerz und Temperatur aufgehoben. Dasselbe ist der Fall mit der Sensibilität von

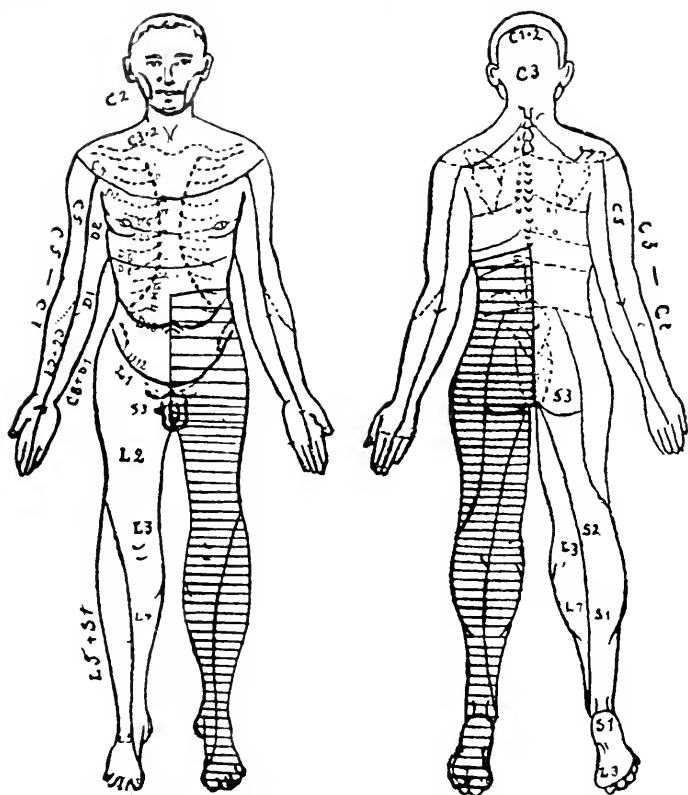


Fig. 3. Fall X. Messerstich vor \approx 30 Jahren.

Vom VIII. Dorsalsegment abwärts eine partielle, von XI. eine totale Schmerz- und Thermoanästhesie links, desgleichen in den letzten Sakralsegmenten derselben Seite.

höher belegenen Segmenten in 3 Fällen, in welchen übrigens die Anästhesien nur halbseitig sind. In einem Fall ist die Thermosensibilität bilateral beinahe aufgehoben (Fig. 3 und 4). Die motorische Lähmung ist von spastischer Typus, ein- oder doppelseitig, total oder partiell. In sämtlichen diesen Fällen war der Prozess intramedullar: einmal ein Messerstich, einmal

luetische Myelitis, zweimal augenscheinlich Myelitis oder Gliose, da bei der Operation nichts abnormes gefunden wurde.

Aus dem oben angeführten geht hervor, dass die Sensibilität, besonders für Temperatur, in den letzten Sakralsegmenten bei intramedullären Erkrankungen halbseits (resp. beiderseits) aufgehoben ist, bei den extramedullären dagegen ganz erhalten

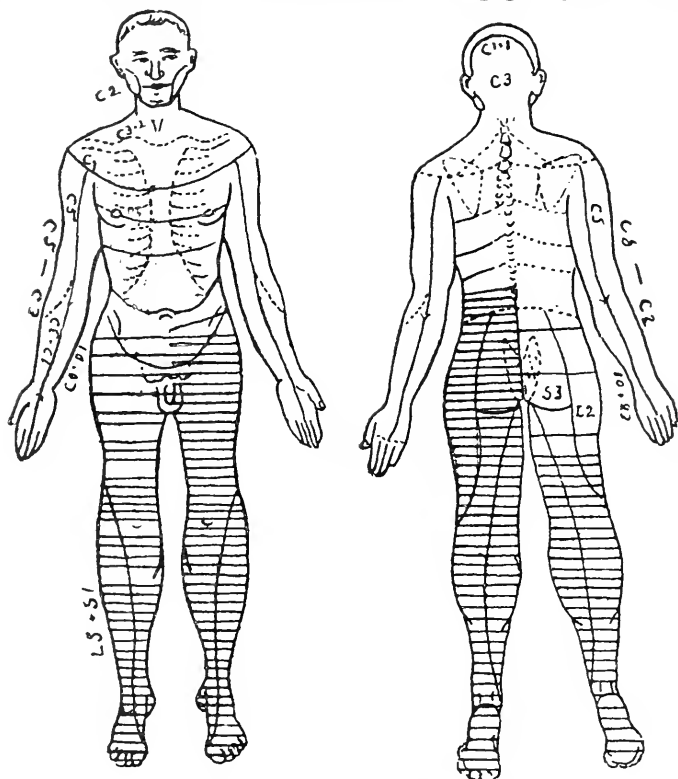


Fig. 4. Fall XI. *Glios spinalis?*

Vom XI. Dorsalsegment abwärts Thermoanästhesie links und im rechten Bein desgleichen auch in den letzten Sakralsegmenten links.

bleibt, oder jedenfalls besser ist, als in der Umgebung oder in den höher belegenen Segmenten. Fall VII bildet eine Ausnahme die weiter näher besprochen wird.

Bei der Besprechung der oben erwähnten Verhältnisse möchte ich ein wenig verweilen. Wir wissen ja seit lange, dass die motorischen Leitungswege im Rückenmark für Kompression empfindlicher sind als die sensiblen. Aus dem Angeführten

geht hervor, dass *die sensiblen Bahnen der letzten Sakralsegmente gegen Druck widerstandskräftiger sind, als die sensiblen Bahnen der höher belegenen Rückenmarkssegmente.*

Wir wissen ferner, dass zur Auslösung von Temperaturempfindungen ein begrenztes kleines Gebiet im antero-lateralen Teil des Rückenmarkquerschnittes, medial von den Gower'schen Faszikeln intakt sein muss. Besonders mittelstarke Temperaturempfindungen gehen bei Läsionen dieses Gebietes verloren, während starke Temperatur- und Schmerzreize auch durch andere Teile des Rückenmarks den Kranken Unlustempfindungen zu vermitteln im Stande zu sein scheinen, welche, wenn sie auch nicht den normalen gleich kommen, doch nicht selten von den Kranken als »brennend« oder »schmerzhaft« bezeichnet werden. Wenn wir daher in einem gründlich und zweckentsprechend untersuchtem Falle, wo keine totale Querschnittszerstörung vorliegt, finden, dass der Temperaturempfindung beiderseits noch intakt ist, so können wir uns denken, dass dieses entweder darauf beruht, dass wir eine intramedullare Affektion, welche den Querschnitt zerstört hat, aber durch Zufall gerade den Teil intakt gelassen hat, durch welchen die Temperaturempfindungen vermittelt werden, oder darauf dass wir eine extramedullare Affektion vor uns haben, welche die Temperaturempfindungen intakt gelassen hat, als Folge der relativ grösseren Resistenz ihrer Leitungsbahnen. Beiden Alternativen sind theoretisch möglich, obgleich die erstere in der Praxis wohl recht selten vorkommen dürfte.

In dem Fall, dass die Sensibilität nur den letzten Sakralsegmente erhalten ist, müssen wir besonders mit grosser Wahrscheinlichkeit eine extramedullare Kompression in Auge haben, da eine intramedullare Affektion, welche die Temperaturbahnen für das ganze Bein zerstören wurde, und nur das nahe liegende minimale Gebiet, durch welches die Sakralsensibilität vermittelt wird, intakt liesse, praktisch genommen eine grosse Seltenheit sein muss.

Ein Fall mit solchen Symptomen ist der obenerwähnte Fall VII. Der Kranke leidet an fast totaler Paraplegie der unteren Extremitäten mit beinahe ganz erloschener Sensibilität vom X. Dorsalsegment abwärts, besitzt aber dabei eine auffallend gut erhaltene Sensibilität der letzten Sakralsegmente, so dass er sogar geringe Temperaturdifferenzen erkennen kann. Bei der Operation wurde nichts besonders gefunden. Da deut-

liche fibrilläre Muskelzuckungen beim Patienten konstatiert werden konnten, wurde eine zentrale Gliose in diesem Falle am besten den Symptome entsprechen.

Bei einseitig erhaltener Sensibilität der letzten Sakralsegmente liegt es zunächst auf der Hand einen intramedullaren Prozess vorauszusetzen, da eine extramedullare Kompression die sensiblen Bahnen wohl kaum nur auf der einen Seite zerstören würde. Bei doppelseitig aufgehobener Sakralsensibilität denkt man zuerst an eine intramedullare Affektion, aber auch bei extramedullaren Prozess ist es möglich, dass die Sensibilität schliesslich verschwindet, wenn die Kompression genügend stark wird.

Es scheint also aus dem Obenangeführten hervorzugehen, dass wir durch eine genaue Prüfung der Sensibilität der letzten Sakralsegmente und speziell durch Prüfung des Temperaturempfindens — wenigstens in vielen Fällen — bei der häufig so schwere Frage, ob extra- oder intramedullärer Prozess, die Entscheidung zu gunsten der einen oder der anderen Annahme treffen können.

Bei Symptomen von Querverläsionen des Rückenmarks ohne totale Querschnittszerstörung spricht also die erhaltene Sensibilität der letzten Sakralsegmente — besonders diejenige für Temperaturempfindung — für einen extramedullaren, die halb- oder beiderseits aufgehobene Sensibilität, dagegen für einen intramedullaren Prozess.

Für die Erlaubnis mich der Krankengeschichten der I. Chirurgischen Klinik, der I. Medizinischen Klinik und der chirurgischen Abteilung des Diakonissenhauses bedienen zu dürfen, spreche ich hier den Vorständen der resp. Abteilungen, den Herrn Pfs. ALI KROGIUS, T. W. TALLQWIST und Dozent F. LANGENSKIÖLD, meinen besten Dank aus.

Kasuistik.

Fall mit erhaltener Sensibilität der letzten Sakralsegmente.

Fall I. 54 Jahre alte Arbeiterfrau, eingetreten in d. I. Medizinische Klinik am 1. IX. 1917. Seit Juni 1915 Schmerzen in den Schultern, Kälte in den Beinen und ein unangenehmes Gefühl von grobem Sand in den Strümpfen. Die Beine wurden darauf allmählig gelähmt, so dass sie im Januar 1917 nicht mehr gehen konnte.

Seit März 1916 Gürtelgefühl und Schmerzen im Körper. Im Sommer 1917 verschwand das Bewegungsvermögen der Beine vollständig, zuerst das des linken Beins. Während dieses Jahres Schmerzen und Krämpfe in den Beinen. Seit August häufigeres Harnlassen als sonst; manchmal unfreiwilliger Harnlassen. Die letzte Zeit keine Abführung ohne Einlauf.

Aus dem Nervenstatus mag folgendes angeführt werden: An den oberen Extremitäten und den Zerebralnerven nichts Abnormes. Aus liegender Stellung kann die Kranke sich nicht aufrichten. Die Beine sind so gut wie total gelähmt, nur unbedeutende Bewegungen sind möglich. Patellarref. multipel; Achillesref. lebhaft; Fussklonus l. a.; Babinski + l. a.; Bauchref. fehlt. Unter der Horizontallinie drei fingerbreit unter dem Proc. xiphoides sind alle verschiedenen Sensibilitätsqualitäten fast ganz erloschen am Rumpf und an den Beinen; auf verschiedene Reize reagieren die Beine mit reflektorischen Bewegungen. *In den letzten Sakralsegmenten ist die Sensibilität für verschiedene Kralitäten gut erhalten, rechts etwas schwächer.* Die Kranke ist über dem VIII. Rückenwirbel sehr empfindlich. 9. X. 17. Operation im Chirurgischen Krankenhaus (KROGIUS). Am VI—VII Rückenwirbel wurde an der Vorderseite des Rückenmarks eine intradurale, elastische, $0.9 \times 1.2 \times 2.7$ cm. grosse Geschwulst angetroffen, welche durch zwei dünne Strenges mit dem Rückenmark verbunden war.

Fall II. 41 jähriger Landwirt, wurde in die Pathologisch-anatomische Abteilung am 17. IX. 1918 aufgenommen. Im April begann der Kranke im oberen Teil des Bauches schwere Schmerzen zu empfinden, welche als Gürtel den Körper umspannten. Gleichzeitig stellte sich Schwäche in den Beinen ein. Dieselben wurden immer schwächer und ungefähr vor einem Monat trat vollständige Lähmung ein. Seit 3 Wochen Harnbeschwerden, und sehr träge Abführung. Während der letzten Zeit ist der Kranke sehr abgemagert, hat aber keine Magenbeschwerden gehabt.

Aus dem Nervenstatus sei folgendes angeführt: An den oberen Extremitäten und den Zerebralnerven nichts bemerkenswertes. Patient kann sich nicht aus liegender Stellung aufrichten. Die Beine sind total gelähmt, auch die Bauchmuskulatur scheint es zu sein. Schwache Spastizität der Beine bei passiven Bewegungen. Patellarref. rechts gesteigert, links schwach multipel; Achillesref. einigermaßen lebhaft; rechts schnell vorübergehender Fussklonus, links fehlt er; Babinski schwach + l. a.; Bauchref. rechts total erloschen, links unten schwach. Kremasterref. fehlt. Druck wird überall gefühlt und richtig lokalisiert. Unterhalb der Horizontallinie, ein fingerbreit unter dem Proc. xiphoides wird schwache Berührung unvollständig empfunden; am linken Bein hinten ist das Gefühl einwenig besser, aber doch stark herabgesetzt; rechts vorn totale Thermoanästhesie, hinten am Bein kann der Kranke Wärme von Kälte unterscheiden, ebenso auch links, aber an der Vorderseite unsicher; am ganzen sensibel-gestörten Gebiete werden Nadelstiche gefühlt, aber die Qualität ist

mehr juckend und wird »tiefer« empfunden. *In den letzten Sakralsegmenten ist die Sensibilität für verschiedenen Qualitäten recht gut erhalten.* Eine undeutliche diffuse Druckempfindlichkeit über dem V.—VI. Brustwirbel. Lumbalpunktion: Flüssigkeit klar. Nonne I + +, W. R. —. 21. X. 18. Operation im Chirurgischen Krankenhause (KROGIUS). Der Bogen des V. Brustwirbels usuriert, um das Rückenmark reichliche schlaaffe Granulationen. Das Mark ist intakt, nur abgeplattet. Am 3. XI. Exitus letalis. Bei der Obduktion wird in Magen Karzinom gefunden und die Geschwulst der Wirbelsäule ist augenscheinlich eine Metastase desselben.

Fall III. 46 jährige Frau eines Landwirts, aufgenommen in die I. Medizinische Klinik am 24. XI. 1919. Im Sommer 1917 fing die Kranke an Schmerzen zwischen den Schulterblätter zu fühlen, dieselben waren zeitweise sehr stark und manifestierten sich als Gürtel um den oberen Teil des Bauches. Vor einem Jahre wurden die Beine steif; das Gehen war während zweier Monate erschwert. Seit August häufigeres Harnlassen als früher; zuweilen spontaner Abgang.

Aus dem Nervenstatus mag folgendes angeführt werden: Obere Extremitäten und Zerebralnerven intakt. Mit Hilfe der Arme kann die Kranke sich aus liegender Stellung aufrichten; geht mühsam mit steifen Beinen; kann nicht auf einem Beine stehen; die Kraft der Beine ist bedeutend herabgesetzt. Patellarref. multipel; Achillesref. gewöhnlich; Fuss- und Patellarklonus l. a.; Babinski + l. a.; Bauchref. erloschen. Druck wird überall ganz gut empfunden und richtig lokalisiert. Abwärts von der Horizontalen ein fingerbreit über dem Proc. xiphoideus sind alle übrigen Sensibilitätsqualitäten total an Rumpf und Sehnen erloschen, an den Unterschenkeln herabgesetzt. *Alle Sensibilitätsqualitäten der letzten Sakralsegmente sind voll erhalten.* Am 17. XII. 19 Operation im Chirurgischen Krankenhause (KROGIUS). Links vom Rückenmark intradural ein 3 cm. langer und 1 cm. dicker Tumor, welcher sich vom oberen Rande des III. Brustwirbels bis zum IV Brustwirbel erstreckt. Der Tumor ist mit der weichen Rückenmarkshaut und zweien sensiblen Wurzeln verwachsen.

Fall IV. 9 jähriger Knabe, Sohn eines Eisenbahnbeamter, aufgenommen am 27. V. 1921 in die Pathologisch-anatomische Abteilung. Seit einem Jahre hält sich der Kranke schief, so dass er beim Gehen nach links neigt. Ende Juni 1920 fing er an das linke Bein nachzuziehen; innerhalb 3 Tage konnte er nicht mehr auf den Beinen stehen. Seitdem ist der Zustand unverändert. Keine Harnbeschwerden, manchmal unfreiwilliger Harnabgang.

Aus dem Nervenstatus mag angeführt werden: Die oberen Extremitäten und die Zerebralnerven intakt. Kann sich aus liegender Stellung nicht aufrichten; Beine total gelähmt. Patellarref. multipel; Achillesref. ebenfalls; starker Fussklonus l. a.; Babinski + l. a.; Bauchref. erloschen. Abwärts von der Horizontalen mitten zwischen Nabel und Proc. xiphoideus ist die Sensibilität für alle Qualitäten in hohem Grade herabgesetzt. Hinten am Oberschenkel und *in den*

letzten Sakralsegmenten ist die Sensibilität auffallend gut erhalten für verschiedene Qualitäten. Im mittleren Dorsalteil des Rückgrats ein recht grosser 4—5 Wirbel umfassender Puckel; mässige Druckempfindlichkeit, leichte Skoliose. Röntgendiagnose: Spondylitis. 6. VI. 21. Der Kranke erhält ein Gipsbett und wird entlassen. Am 7. VII. 21. Bericht der Mutter: Ende Juni fing der Kranke an ziemlich plötzlich erst das rechte, dann das linke Bein zu bewegen; jetzt kann er sogar stehen und sich auf die Beine stützen.

Fall V. 68 Jahre alte Arbeiterwitwe aufgenommen in die I. Medizinische Klinik am 9. VI. 1921. Vor 4 Monaten bemerkte die Kranke, dass der rechte Fuss schlaff und unsicher war. Allmählig wurde der ganze Bein kraftlos. Vor 2 Wochen stellten sich dieselben Symptome im linken Bein ein. Die letzte Woche konnte sie nicht mehr gehen. Kräftige Sehnenziehen in den Beinen, hierbei Schmerzen, sonst nicht. Während eines Monats Harnbeschwerden.

Aus dem Nervenstatus kann angeführt werden: An den oberen Extremitäten und Zerebralnerven nichts Abnormes. Kann sich aus liegender Stellung nicht aufrichten. Die Beine total gelähmt, stark spastisch. Patellarref. gewöhnlich; Achillesref. schwach; Babinski + l. a.; Bauchref. fehlt. Abwärts von der Horizontalen über beide Mamillen gezogen, sind sämtliche Sensibilitätsqualitäten erloschen. Gelenksensibilität der Zehen aufgehoben, der Knie und Hüften stark herabgesetzt. *Die Sensibilität der letzten Sakralsegmente für alle Qualitäten erhalten, vielleicht ein wenig herabgesetzt.* Am 15. IV. 1922 Operation im Diakonissenhause (LANGENSKIÖLD). Bei Eröffnung der Dura wird bemerkt, dass sie ein wenig adhärent am Mark haftet. An der vorderseite des Markes wird ein weicher, Regenwurmähnlicher Tumor gefunden, der sich vom III. bis zur mitte des V. Brustwirbels hinstreckt. Bei mikroskopischer Untersuchung erweist sich die Geschwulst als Endotheliom.

Fall VI. 38 jähriger Landwirt, eingetreten am 29. IV. 1922 in die I. Medizinische Klinik. Eine Schwester des Patienten starb 30 Jahre alt an der Schwindsucht. Seit Winter 1917 hat der Kranke anfallsweise starke Schmerzen zwischen den Schulterblättern. Im Januar 1919 kam ein Gefühl von Vertäubung und Steifheit der Knie hinzu und erschwerte das Gehen. Einige Monate später ein Gefühl von Druck und Schwere um den Leib. Im März 1922 wurde Pat. schnell schlechter, die Beine wurden kraftlos und während den letzten zwei Wochen hat er sie nur unbedeutend bewegen können. Während der letzten Wochen war die Entleerung der Blase einigermaßen erschwert.

Aus dem Nervenstatus kann angeführt werden: Die oberen Extremitäten und Zerebralnerven intakt. Der Kranke setzt sich mühsam auf, indem er sich auf die Arme stützt; mit gespreizten Beinen kann er ohne Stütze stehen, mit geschlossenen nicht. Geht gestützt mit grosser Anstrengung, die Schritte sind steif und schleppend. Patellarref. sehr lebhaft; Achillesref. multipel; ausgeprägtes Fussklonus

l. a.; Babinski + l. a.; Kremasterref. und Bauchref. erloschen. Von einer Horizontalen zweifingerbreit unter den Mamillen abwärts sind verschiedene Sensibilitätskvalitäten am unteren Teil des Körpers mässig herabgesetzt. Die Gelenksensibilität der Beine ist stark herabgesetzt. *Die Sensibilität der letzten Sakralsegmente ist für alle Kvalitäten beinahe normal.* Am 12. V. 1922 Operation im Chirur-gischen Krankenhause (KROGIUS). Die Muskulatur in der Tiefe über dem II—V. Brustwirbel stark an den Wirbeln adhärirt. Das Rückenmark ist in eine ungefähr 0.5 cm. dicke, schwielige Masse eingebettet, welche lockere (tuberkulöse) Granulationen trägt. Das Mark ist intakt.

Fall VII. 50 jähriger Landwirt aufgenommen am 1. V. 1922 in die Pathologisch-anatomische Abteilung. Seit Sommer 1921 klagte der Kranke über leichte Schmerzen in den Fussgelenken. Kurz darauf stellte sich das Gefühl der Taubheit in den Füßen ein und verbreitete sich auch oben. Gleichzeitig wurden die Beine kraftlos und steif. Im November 1921 konnte er nicht mehr stehen. Seit den Winter Harnbeschwerden.

Aus dem Nervenstatus ist folgendes zu bemerken: An den oberen Extremitäten und den Zerebralnerven nichts Auffallendes. Pat. kann sich mit Mühe aufsetzen. Rechtes Bein ganz gelähmt. Kann das linke heben und die grosse Zehe bewegen. *Deutliche fibrilläre Muskelzuckungen in Kreuz und den Oberschenkeln.* Beine stark spastisch. Patellarref. sehr lebhaft; Achillesref. sehr schwach, kaum auslösbar; kein Fussklonus; Babinski + l. a.; oberer Bauchref. deutlich, die unteren fehlen. Abwärts von der Horizontallinie zwei fingerbreit unter dem Nabel ist die Sensibilität für alle Kvalitäten fast vollständig aufgehoben, beiderseits an der Vorderseite der Schenkel wird doch Kälte, oft auch Wärme empfunden. Der Lokalsinn der Beine vollständig erloschen. Hinten am Schenkel und *in den letzten Sakral-segmenten ist die Sensibilität für verschiedene Kvalitäten offenbar besser erhalten als anderswo.* Lumbalpunktion: Flüssigkeit klar. Nonne I —, Pandy —, W. R. —, Zellen 4 im cm³. Am 23. V. 22 Operation im Diakonissenhause (LANGENSKIÖLD). Bei der Laminektomie über dem VIII—XI. Brustwirbel, konnte nichts Pathologisches gefunden werden.

Fall VIII. 52 jähriger Landwirt eingetreten in die Pathologisch-anatomische Abteilung am 15. V. 1922. Vor 2 Jahren fingen die Beine, zuerst das linke steif zu werden. Darauf war der Zustand wechselnd bis zum Herbst 1921, als die Steifheit schnell zunahm. Im Januar 1922 konnte der Kranke kaum gehen. Seit Februar ganz bettlägrig. Ab und zu leichte wechselnde Schmerzen in den Beinen und im Rücken, zuweilen in den Armen. Während der letzten Zeit trübes Harnlassen.

Aus dem Nervenstatus wird erwähnt: Obere Extremitäten und Zerebralnerven intakt. Kann sich mit Hilfe der Arme aufsetzen. Beine vollständig gelähmt, stark spastisch. Patellar- und Achillesref.

multipel; Fussklonus l. a.: Babinski + l. a.: Bauchref. schwach. Abwärts von der Horizontalen am oberen Rande der V. Rippe wird starker Druck rechts ganz gut, links schwach empfunden; leichte Berührung wird gar nicht gefühlt; Nadelstiche werden überall richtig kvalifiziert; von Temperaturempfindungen wird Kälte überall, deutliche Wärme gar nicht, brennendheisser als solche kvalifiziert. *In den letzten Sakralsegmenten sind die verschiedenen Sensibilitätskvalitäten recht gut erhalten, Kälte wird jedoch schlechter als Wärme empfunden.* Am 20. V. 22 Operation im Diakonissenhause (LANGENSKIÖLD). Das Mark ist durch eine, aus dem Bogen des III. Brustwirbel ausgehende, Knochenmasse rechts komprimiert und ist nur halb so breit wie weiter untenhalb. Oberhalb dieser Stelle hat das Mark wieder normale Breite. Die Knochenmasse erweist sich bei näherer Untersuchung als kleinfingerkuppegrosse, kartilaginöse Exostose.

Fall IX. 41 jährige Arbeiterfrau, aufgenommen in die I. Medizinische Klinik am 17. VII. 1922. Seit August 1921 Rückenschmerzen; beim Vorbiegen starke Schmerzen. Im November begannen die Beine, besonders das linke, kraftlos und steif zu werden. Nach einigen Wochen wurde sie bettlägrig, konnte aber noch gestützt sich ein wenig bewegen. Die Beine waren vertäuscht und das Gefühl herabgesetzt. Seit dem ist der Zustand unverändert.

Aus dem Nervenstatus ist folgendes zu bemerken: Linke Pupille deutlich grösser als die rechte; sonst keine Veränderungen an den Zerebralnerven und oberen Extremitäten. Setzt sich mit Hilfe der Arme auf. Kann mit Mühe das Bett verlassen und gehen. Ausserstande auf einem Bein zu stehen; alle Bewegungen der Beine erhalten, doch ist die Kraft stark herabgesetzt, besonders der Flexoren. Patellar- und Achillesref. lebhaft; angedeuteter Fussklonus; Babinski + l. a.; Bauchref. fehlt. Abwärts der Horizontalen mitten zwischen Proc. xiphoideus und Nabel sind alle Sensibilitätskvalitäten mässig herabgesetzt; manchmal unrichtige Antworten bei leichter Berührung und Temperaturreizen. Gelenksensibilität stark herabgesetzt in den Zehen, sonst erhalten. *In den letzten Sakralsegmenten ist die Sensibilität für verschiedene Kvalitäten beinahe normal und deutlich besser erhalten als in höher gelegenen Segmenten.* Bei Perkussion ist der VII. und VIII. Brustwirbel etwas empfindlich. Lumbalpunktion: Flüssigkeit klar, Nonne I +, Pandy +, W. R. —. Wirbelsäule röntgenologisch normal. Am 3. VIII. 22 Operation im Chirurgischen Krankenhaus (NYSTRÖM). Am V—IX. Brustwirbel ist ein spindelförmiger, durchsichtiger zystischer Tumor bemerkbar, dessen dickerer Durchmesser dem VII. Wirbel entspricht. Die Cyste ist dünnwandig, enthält klare Flüssigkeit und liegt extradural. Der VII. Wirbelkörper ist ein wenig von der Cyste usuriert.

Fälle mit halbseitig aufgehobener Sensibilität der letzten Sakralsegmente.

Fall X. 51 Jähriger Arbeiter, aufgenommen ins Krankenhaus Stengård am 7. XI. 1916. 1893 erhielt Pat. einen Messerstich zwischen die Schulterblätter, er fiel sofort hin und konnte das rechte Bein nicht mehr bewegen. Starker Schmerz im Rücken und Bein. Wurde am selben Tage ins Chirurgisches Krankenhaus aufgenommen. Hier wurde eine 3 cm. lange Wunde rechts von der Vertebra prominens konstatiert. Das rechte Bein und teilweise die Bauchmuskulatur rechts gelähmt. Die ganze Seite hyperästhetisch mit einer anästhetischen Zone um den unteren Teil des Brustkorbes. Das linke Bein und der Rumpf bis ungefähr 12 cm. über dem Nabel für Schmerz und Temperatur gefühllos, von hierab aufwärts eine zirka 6 cm. breite hyperästhetische Zone. Nach ungefähr 6 Monaten konnte der Kranke anfangen sich zu bewegen. — Vor ungefähr 11 Jahren litt der Kranke an starken Schmerzen im rechten Fuss, welche von Krämpfen gefolgt waren. Seitdem hat das Bein periodisch geschmerzt, war steif und schwach. Das linke Bein ist die ganze Zeit gefühllos gewesen, so dass Pat. nicht Kälte von Wärme unterscheiden konnte.

Aus dem Nervenstatus sei angeführt: Die oberen Extremitäten und Zerebralnerven sind intakt. Beim Gehen ist das rechte Bein steif mit einzelnen spastischen Zuckungen; kann nicht auf dem rechten Bein stehen, nicht laufen. Das rechte Bein dünner als das linke. Die Kraft gewisser Muskeln ist herabgesetzt. Patellarref. rechts lebhaft, links gewöhnlich; Achillesref. gewöhnlich; rechts Fussklonus; Babinski + l. a.; Bauchref. nicht auslösbar. Leichte Berührung, stärkerer Druck und Knifen werden recht gut empfunden. Unterhalb der Horizontalen 3—4 fingerbreit unter dem Proc. xiphoideus links am ganzen Rumpf ist das Gefühl für Nadelstiche erhalten, aber stark herabgesetzt; das ganze linke Bein unempfindlich für Nadelstiche. Von der oben angegebenen Grenze 2—3 fingerbreit unter dem Nabel wird Wärme und Kälte, wenn auch nur mühsam, unterschieden, abwärts von dieser Linie ist das linke Bein vollständig thermoanästhetisch; rechts ist Schmerz- und Temperaturgefühl intakt. Die Gelenksensibilität der Beine ist voll erhalten. *In den letzten Sakralsegmenten links besteht vollständige Schmerz- und Thermoanästhesie.* Diagnose: Residua post vulu. spiss. medullae spinalis. Hemiparesis l. d. (BROWN-SÉQUARD).

Fall XI. 60 jähriger Arbeiter, trat in die Pathologisch-anatomische Abteilung am 18. X. 1918 ein. Erkrankte vor 3 Jahren mit Schmerzen im Unterleib, welche 4 Monate anhielten. Allmählich wurden die Beine steif und er konnte schliesslich nicht mehr gehen. Häufige Schmerzen im Leib, im Rücken und in den Beinen. Während der letzten Zeit Harn- und Abführungsbeschwerden. Der Kranke hat 14 Kinder gehabt, die sämtliche gestorben sind. Lues wird verneint.

Aus dem Nervenstatus sei angeführt: Abgesehen von sehr lebhaften Reflexen der oberen Extremitäten ist an ihnen und den Zerebralnerven nichts Abnormes zu bemerken. Die Beine sind beinahe total gelähmt und stark spastisch; kann den rechten Fuss und Zehen schwach bewegen; der linke Bein wird in der Hüfte mit gewisser Kraft bewegt; im Fuss und in den Zehen ist die Bewegung minimal. Wegen des starken spastischen Steifheit der Beine können keine Reflexe der untern Extremitäten ausgelöst werden, auch kein Fussklonus; Babinski ++ l. a.; obere Bauchref. gewöhnlich, die unteren schwach; Kremasterref. rechts deutlich, links fehlt er. Druck wird überall gut empfunden und richtig lokalisiert; leichte Berührung wird an beiden Beinen schwächer als normal empfunden, speziell rechts; Nadelstiche fühlt er ziemlich gut, doch ist der Charakter des Stiches etwas verändert; abwärts von einer Horizontalen 3–4 fingerbreit unter dem Nabel besteht vollständige Thermoanästhesie; an der Vorderseite des Unterschenkels wird warm und kalt unsicher empfunden, an den Hinterseite des Unterschenkels totale Thermoanästhesie, ebenso an der untern Hälfte des Oberschenkels. *Totale Thermoanästhesie der letzten Sakralsegmente links.* Die Gegend des IX—X. Brustwirbels ist einwenig empfindlich. W. R. —. Schmierkur ohne Effekt. 7. XI. 18. Operation im Chirurgischen Krankenhaus (KROGUS). Bei Laminektomie der untersten Brustwirbel konnte nichts Abnormes gefunden werden.

Fall XVII. 40 jährige Arbeiterfrau wurde am 27. III. 1919 in die Pathologisch-anatomische Abteilung aufgenommen. Im Juli desselben Jahres bemerkte die Kranke, dass das linke Bein schwächer wurde. Gleichzeitig begann der Rücken beim Beugen zu schmerzen. Seit September zeitweise starke Rückenschmerzen, besonders in der Nacht. Die Schmerzen strahlen in die Seiten und der Bauch aus. Allmählig verbreitete sich der Schmerz zum Nacken hin und abwärts längs der Wirbelsäule. Schliesslich wurde der linke Bein so schwach, dass die Kranke es nicht von Boden erheben konnte. Der rechte Fuss war kalt und fühlte sich taub an, allmählig wurde er auch kraftlos. Die Kranke kann jetzt nur mit grosser Mühe gehen. Seit 3 Monaten fing der Harn an unfreiwillig abzugehen.

Aus dem Nervenstatus wäre folgendes anzuführen: Triceps- und Radiusref. stark gesteigert, sonst nichts Bemerkenswerthes an den oberen Extremitäten oder den Zerebralnerven. Die Kranke kann auch mit geschlossenen Füßen stehen, aber nicht auf einem Bein; geht ziemlich frei, aber vorsichtig; kann nicht laufen, da die Beine sofort steif werden; in liegender Stellung erhebt sie das linke Bein mit Mühe; die Kraft ist auch im rechten Bein bedeutend herabgesetzt; die Bewegung der Fussgelenke und Zehen, speziell links ist merkbar eingeschränkt. Patellar- und Achillesref. stark gesteigert; Patellar- und Fussklonus l. a.; Babinski + l. a. Druck und leichte Berührung werden überall gut empfunden. Am ganzen rechten Bein ist die Schmerzsensibilität stark herabgesetzt. Gelenksensibilität ist intakt. Am hinteren Teil des Schenkels und *in den letzten Sakral-*

segmenten rechts ist die Schmerzsensibilität stark herabgesetzt, und besteht rollständige Thermoanästhesie. Lumbalpunktion: Flüssigkeit klar. Nonne I (+), W. R. +; W. R. im Blute —. Nach 6 Serien Schmierkur ist der Zustand bedeutend besser und die Sensibilität der Sakralsegmente beinahe normal geworden. Diagnose: Myelitis luetica.

Fall XIII. 55 jähriger Landwirt aufgenommen in Chirurgischen Krankenhaus am 1. X. 1919. Vor einigen Jahren begann der Kranke Taubheit und Schwäche der Beine, besonders des linken zu fühlen. Vor 2 Jahren plötzlich gürtelartige Schmerzen um den Leib. Gleichzeitig wurde das linke Bein total lahm, aber das Gefühl blieb erhalten, dagegen war das rechte Bein gefühllos aber beweglich. Pat. wurde darauf besser, so dass er mit Stock gehen konnte, schleppte aber das linke Bein nach. Darauf verschlechterte sich der Zustand wieder, so dass er seit Oktober nicht mehr in Bewegung war. Jetzt ist auch das rechte Bein beinahe ganz lahm. Seit Anfang der Krankheit Harnbeschwerden, in letzter Zeit unfreiwilliges Harnabgang. Auch manchmal spontaner Stuhl.

Aus dem Nervenstatus wird angeführt: Obere Extremitäten und Zerebralnerven intakt. Die Beine beinahe unbeweglich, stark spastisch; geringe Bewegungen der Fussgelenke möglich. Patellar- und Achillesref. sehr lebhaft; Fussklonus l. a.; Babinski + l. a. Druck und leichte Berührung überall fühlbar. Abwärts von der Horizontalen auf der Höhe der Mamillen ist die Schmerz- und Thermo-sensibilität im rechten Bein stark herabgesetzt, im linken intakt. *In den letzten Sakralsegmenten rechts ist die Schmerz- und Thermo-sensibilität stark herabgesetzt.* Der Rückgrat normal. W. R. —. Am 8. X. Operation (RUNEBERG). Bei der Laminektomie der VII. —X. Brustwirbel wurde nichts Pathologisches gefunden.

Schriftenverzeichnis.

BRUNS, Über einen Fall von metastatischem Carcinom an der Innenfläche der Dura mater cerv. u. s. w. Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh. 31. 1899. — FABRICIUS, Zur Differentialdiagnose der intra- und extramedullären Rückenmarkserkrankungen. Monatschr. f. Psych. u. Neurolog. XXXI. 1912. — FÖRSTER, Die Topik der Sensibilitätsstörungen bei Unterbrechung der sensiblen Leitungsbahnen. Verhandl. d. Gesellsch. deutscher Nervenärzte. 8. 1917. — HEAD u. TOMPSON, The grouping of afferent impulses within the spinal cord. Brain 29. 1906. — KARPLUS, Das Verhalten der unteren Sakralsegmente bei zentralen Sensibilitätsstörungen. Zeitschr. f. d. ges. Neurolog. u. Psych. 41. 1918. — PFEIFER, Die Störungen der Sensibilität im Gebiete der Genito-Analhaut bei Hirnverletzten. Zeitschr. f. d. ges. Neurolog. u. Psych. 53. 1919. — SERKO, Einiges zur Diagnostik der Rückenmarksgeschwülste. Zeitschr. f. d. ges. Neurolog. u. Psych. 21. 1914.

From the Almindeligt Hospital and De Gamles By
Chief Physician Dr. Vogelius. Chief Physician Dr. Stein.

Investigations into the Prognostic Value of the Wassermann Reaction in Late Syphilitic Diseases.

by

TH. E. HESS THAYSEN.
(Copenhagen.)

II. Aortitis.

Even as early as the late seventies (Berger and Rosenbach 1879¹ and the following years (Grossel, Teissier.² Strümpel)³ clinicians were aware that a definite connection must exist between the aortic insufficiency so often occurring in tabes, and the disease of the spinal cord itself. It was assumed that the affection of the aorta and the heart was comparable with the trophic disturbances occurring in tabes, indeed Teissier compares the disease of the aortic valves with *Malum perforans pedis*.

One of the first to realise that the aortic and spinal affections must be expressions of the same infection and put in the same category, was Pierre Marie,⁴ who in 1891 maintained that both were due to syphilis. The extensive investigations of Erb which had proved the syphilitic origin of tabes and the pathological works (Heiberg⁵ 1876, Malmsten 1888⁶) which had described syphilitic aortitis, had however preceded

¹ Berlin, klin. Woch. 1879, p. 402.

² Cited from Pierre Marie.

³ Lehrb. der inn. Medizin, 1884.

⁴ Diseases of the spinal cord. London 1895, p. 272.

⁵ Forhand. i norsk med. Selskab 22. III. 1876.

⁶ Aortaaneurysmets Etiologi, Stockholm 1888.

this. The existence of syphilitic aortic disease and its consequences were not generally accepted before about 1900, to which Rasch's¹ demonstration (1898) that in at least 82 % of patients with aneurysm a syphilitic infection could be shown to exist, largely contributed.

It is easily understood that it was the neurologists among clinicians who first realised the existence of syphilitic aortic insufficiency when we see how often aortitis is present in diseases of the C. N. S. Thus Borberg² found aortitis in 81 % of the patients with Dementia parietica. in agreement with Straub's investigations, in 70 % of cerebrospinal syphilis cases and in all the 7 cases of tabes investigated. On the other hand a disease of syphilitic nature is very often found in the C. N. S. in aortitis. Dencke³ demonstrated such in about 40 % of 153 cases of aortitis; as previously reported I⁴ found a syphilitic infection of the C. N. S. rather more frequently, namely in about 50 % of the 93 cases. When we perceive how common the combination aortitis and disease in the C. N. S. is, we understand how the idea has recently arisen (Stadler⁵, Borberg⁶), that an affection of the vagus through the depressor nerve might play a part in the origin of aortic disease. We here approach the old view that aortic insufficiency is due to a primary disease in the C. N. S.

The Frequency of Aortitis in Syphilitics.

When we see it stated that aortitis is found in 82 % (Stadler), 71 % (Romberg)⁷ 61 % (Turnbull)⁸ 57 % (Chiari)⁹, 53 % (Melchior)¹⁰ of all syphilitics these very high figures are due to the fact that they all refer to post mortem statistics and therefore give the frequency of aortitis in the corpse, which we can diagnose post mortem as syphilitic, rather than

¹ 2nd. nord. Kongr. f. inn. Med. 1898.

² Acta med. scand. 1922. Pag. 211.

³ Dent. Z. f. Nervenheilk. 1912 Bd. 45.

⁴ Positiv W. R. — Aktiv Syphilis. Acta med. Scand. Vol. 56, 1922.

⁵ Klinik d. syph. Aortenerkrank. 1912. Jena.

⁶ Loc. cit.

⁷ Münch. med. W. 1918. Bd. 45.

⁸ Quart. Journ. of Med. 1915, no 31.

⁹ Cited from and Handb. der inn. Med. Bd. II.

¹⁰ Hospitalstid. 1922.

the frequency of aortitis in all syphilitics. Melchior's investigations however include by no means few syphilitics who were only diagnosed as such at the clinical examination or by the history, but the author is quite clear that he has not included all syphilitics, but has missed about half or a third in whom aortitis could not have been present otherwise it would have been diagnosed post mortem. In Melchior's statistics the frequency of aortitis is then reduced to about 30—35 %, a figure which agrees with the frequency Melchior¹ recorded in an earlier paper. In 150 autopsies on obvious syphilitics either clinically or pathologically I found aortitis is 38 % a figure which closely approaches that given by Melchior. If we put the frequency of aortitis at about 35—40 % we undoubtedly approach very nearly to the truth. When we see that Romberg² in a material of 1485 syphilitics found clinical evidence of aortic disease in 13.5 % and that I³ myself in separate material of 450 cases found it in 12.7 % it is easily understood that there must be a good deal of aortitis which either never gives clinical symptoms or can only be recognised by an objective examination. Thus Pulay⁴ claimed to have diagnosed aortitis in no less than 47 out of 85 syphilitics in the latent stage, that is, in over half of them, a figure which is certainly too high because the presence of aortitis was diagnosed by X-rays an examination which is inclined to give too high values since by this method it is impossible to make a differential diagnose between aortitis an arterio-sclerotic enlargement from the aortic shadow. Borberg⁵ found, by auscultation, aortic disease in one third of the older syphilitics, a figure which perhaps accords better with the actual facts, but it was probably rather a little too low.

When therefore we examine a number of older syphilitics we shall always be able to find a certain amount of aortic disease amongst them, which has never produced subjective symptoms. Among 60 cases of aortitis and its complications I thus found 22⁶ which had never given subjective symptoms

¹ Aortitis fibrosa 1904.

² Loc. cit.

³ Loc. cit.

⁴ Dermatolog. Wochensch. 1920. No. 12.

⁵ Loc. cit.

⁶ One case of aortic aneurysm is included which manifested itself by paralysis of the recurrent laryngeal nerve, but otherwise did not trouble the patient,

that led the patient to seek advice. About a third of all aortic cases give rise to subjective symptoms; in a number (in my material about a third) the presence of such will be detected by an examination of the heart (apart from X-ray examination), and in the greater part of the remainder the aortitis will only be diagnosed on the post mortem table.

The chief different forms in which aortitis manifest itself are the following:

- 1) Syphilitic angina pectoris.
- 2) Aortitis.
- 3) Aortic insufficiency.
- 4) Aneurysm.

The first form, into which Runeberg¹ has made fundamental investigations, like the arteriosclerotic Angina pectoris, is due to a narrowing of the mouth of the coronary artery often associated with myocarditis of specific nature. Stadler² (p. 59) has demonstrated such a narrowing of the entrance to the coronary artery in 40 out of 120 cases and emphasises that it is not necessarily accompanied by angina pectoris or attacks simulating it. It is certainly however, frequently the cause of the cardiac pain found in aortitis.

Frequency of the different forms in which aortitis manifests itself is from Dencke³ 157 cases and my 60 cases as follows:

	Dencke.	Author.
Angina pectoris and allied conditions. Aortitis	9 %	24 %
Aortic insufficiency	50 %	42 %
Aneurysm	41 %	34 %
Aneurysm with aortic insufficiency	29 %	21 %

The aortic insufficiency, Durozier's disease, is thus found in 79 % (Dencke) and 63 % (author) cases, and Stadler claims it can be demonstrated in $\frac{2}{3}$ of all aortic cases.

Aneurysm constitutes between 35 and 40 % of the total number and together with the insufficiency, between 91 % (Dencke) and 76 % (author) of all cases. These figures are really rather discouraging. They indicate that the aortitis is

¹ Nord. Kongr. f. inn. Med. 1902, p. 18.

² Loc. cit.

³ Deut. med. Woch. 1913. No. 10.

only diagnosed in the majority of cases when it has caused irreparable damage. The reason is in the first place that in most cases it runs a latent course until the symptoms of aortic insufficiency shows themselves in the form of the first signs of an uncompensated circulatory system. In the second place aortitis is often overlooked because it does not give marked objective symptoms. The diagnosis of aortitis is very important because if there is to be a chance of avoiding aortic insufficiency and aneurysm the aortitis must be diagnosed and at the earliest possible moment. The question of the diagnosis of aortitis is beyond the scope of this article. It is therefore fortunate that I can refer the reader to Ojgaard's¹ and Borberg's² articles on it. Only two points will be mentioned. Every syphilitic who complains of continual pain in the chest which has no other obvious demonstrable cause, has in most cases an aortitis. An otherwise inexplicable continuous pain in the chest in a non-syphilitic should make one think of possible aortic disease. Ojgaard, according to French authors, thinks the ringing second aortic sound — probably the beginning insufficiency of the valves — is an important diagnostic point in aortitis. Borberg thinks the soft systolic murmur over the aorta or behind the manubrium is characteristic. There is reason to maintain that a murmur in a syphilitic *no matter what part of the precordium it is situated over* should always make one think of aortitis. Borgberg has thus stated that the murmur is sometimes heard over the apex of the heart. In my material I have two cases where the first indication of a fatal aneurysm was a soft systolic murmur over the apex. One of these cases is described below.

68 year old ♀. Previously a washer-woman, unmarried, denies syphilis. Treated at St. John's Institution many times. 1898. *Heart*. Sounds normal, action regular. Area of dullness normal. 1901. *Heart*. Area of dullness normal, action regular; soft systolic murmur at the *apex*. 1904. *Heart*. Long coarse first sound at the apex disappearing upwards. Otherwise unchanged. 1905 and 1906. *Heart* unchanged. 1908. *Heart*. Dullness normal. Systolic murmur as before, second aortic sound certainly a little drawn out. 1909. *Heart*. Unchanged. 1913. *Heart*. Reaches right border of the sternum, apex beat in the mammary line, in the fifth costal space. Dullness near manubrium. Sounds at the apex seem pure. A systolic and

¹ Syf. Hjartesygdomme U. f. L. 1915 No. 37—38.

² Loc. cit.

diastolic over aorta. Celer pulse, capillary pulsation. 1916. *Heart*. Unchanged. *Dullness* over the manubrium more distinct. 1918. *Heart*. Apex beat two finger-breadths outside the mammary line. *Dullness* as far as right border of the sternum, upwards to third rib. Marked *dullness* over the manubrium, loud systolic and diastolic murmurs over the aorta disappearing downwards. 1919. *Heart*. Unchanged. Oedema of left arm. Died 1920. *Post mortem*. Aneurysm of the arch of the aorta. Aortic insufficiency. Stasis in the organs. W. R. 1913 0-0-60-100, 1916 60-100, 1919 \div , 1920 \div . Treated 1910: Pot. iod. for ulcer of leg. 1913, after W. R., injections + Pot. iod. 1916; Pot. iod.

Prognostic Value of the W. R. in Aortitis.

In a paper in 1911 on syphilitic heart disease Øjgaard¹ says that the W. R. is a valuable help in the treatment of the first attack as we must go on treating the patient as long as the reaction is positive but it has not the same significance in the case of the relapses, as these often occur in spite of a negative W. R., and are improved by anti-syphilitic treatment. As far as I am aware this view of the W.R.'s significance in treatment is shared by all modern clinicians (Dencke², Schottmüller³, Stadler⁴, Osler⁵). The exceptions from the rule that the positive W.R. should be rendered negative by treatment, are formed only by those cases of syphilitic disease of the heart and blood vessels where the specific therapy makes the existing symptoms worse. Krehl⁶ draws attention to still another exception. He asserts that syphilitics are often »schwer geschädigt» from a purely psychical point of view that their psychical condition must be taken seriously into consideration when the patient is to be subjected to anti-syphilitic treatment. I have previously pointed out this fact and can naturally give Krehl my full support when he says that this point receives much too little attention. It often produces such a great psychical injury for a syphilitic to gain the knowledge that the disease on which his thoughts have so frequently dwelt, is not cured in spite of apparent latency, and still more for him who is not aware he has had syphilis, to realise that

¹ Hospitalstid. 1909. No. 79 and 1911 Nos. 30—32.

² Loc. cit.

³ Med. Klinik 1919, No. 7. Dermatol. Woch. 1919, No 23.

⁴ Loc. cit.

⁵ A System of Medicine. Vol. I.

⁶ Die Erkrank. des Herzmuskels 1913, p. 389.

he is a syphilitic, that there is good reason in such cases for keeping the etiology secret if it can be done without danger to the treatment.

A prognostic value has therefore been attributed to the positive W.R., in that it has been held that the treatment should be continued until the reaction is negative. As far as I can see this view has been based upon the purely theoretical assumption that the positive reaction indicates that the disease is active. It has also been assumed that the negative reaction is associated with a better prognosis, in spite of the fact that it was clear that it did not protect against relapses. Whether this conception of the prognostic value of the W.R. is correct can only be shown by comparative investigation of cases where it has not been possible to negative the reaction, with others where the treatment has rendered the reaction negative. As far as I know such an investigation has never been undertaken, and therefore the current view of the prognostic value of the W.R. in syphilitic diseases of the heart and vessels still rests upon an unsound and purely theoretical basis.

As there are cases of aortitis which occur (give clinical symptoms) with a negative as well as positive reaction, there are two questions to be answered by an investigation of the prognostic value of the W.R.:

1) *Do the cases where the W.R. is continually positive run a different course to those where it is continually negative?*

2) *Does the rendering of the positive reaction negative signify a better prognosis?*

The Material at my disposal for an investigation of these questions is unfortunately so small that I can only make a little contribution to their solution, not a complete answer. It consists of 60 cases of aortitis in different forms of the disease, but the number of the forms resembling angina pectoris are so few (4 cases) that nothing can be settled as regards the relation of the W.R. in this disease. Among the 60 cases only 38 had subjective symptoms, that is only 60 % of the total number. The other 22 cases which could therefore only be diagnosed by objective signs were detected because all the patients at the St. Johns Institution, the Almindelig Hospital, and »De Gamles By» in the years 1918—1920 were specially examined with the question of remains after a syphili-

tic infection, in mind. That such a large number (about 40 %) can run a latent course is in itself not surprising in view of what has been said before. Lastly it must be taken into consideration that for the most part the patients who were admitted into these Institutions were exempt from any great exertion. In the individual clinical groups of syphilitic aortitis, as is only reasonable, there is a considerable difference in the relation between cases with symptoms and latent cases, which is brought out by the table below.

Aneurysm	Total 17.	Latent 3.
Aortic insufficiency	27.	11.
Aortitis	12.	7.
Syphil. angina pect.. . . .	4.	0.

Among the latent cases of aortic aneurysm there was a tuberculous woman in whom the disease was discovered through recurrent nerve paralysis on the left side and in whom the W.R. was repeatedly (3 times) negative. She denied syphilis and did not display any signs of it. At the autopsy an aneurysm as large as an apple was found in the arch of the aorta which had *worn* completely through the vessel wall so as to expose the pleura. Microscopically a typical syphilitic aortitis was found.

It we determine the relation between the positive and negative reactions in the cases with symptoms and those free from subjective symptoms we find that out of 49 cases with positive reactions 19 were free from symptoms, and out of 11 cases with negative reactions 3 were free from symptoms, therefore just as many, which we should not have expected if the W.R. had a more pronounced prognostic value.

From the table below which only includes the cases with symptoms, it is seen that the age at which the symptoms occur is highest in the cases of aneurysm and lowest in the cases resembling angina pectoris. Between these extreme points the aortitis lies below the insufficiency. I have not seen this put forward before but there is nothing surprising in it from a pathological point of view if we assume that the infection of the aorta takes place at about the same time in all the cases. As I have previously stated¹ there is reason to

¹ Loc. cit.

believe that the aorta becomes infected during the spirochætaemia in the primary—secondary stage. That the form resembling angina pectoris, produced by a lesion at the mouth of the coronary artery, is the one that in my material also is recognised earliest, is easily understood because it is the one that gives the most distressing subjective symptoms.

Table I.

Diagnosis	Age at which sympt. began	No. of cases	Deaths	Duration of the disease	Living	Duration of the disease	Total No. of cases	Duration of the symptoms
Aneurysm . .	58.5 years	13	13	1.6 years	—	—	13	1.6
Aortic Insufficiency . . .	56.6	16	11	1.5	5	6.8 years	16	3.3
Aortitis . . .	54	5	3	1.7	2	6.7	9	
Myocarditis . .	52	4	4		1			

It is striking that the symptoms from my material first appeared about 10 years later than it is generally stated that aortitis begins to manifest itself by subjective symptoms. According to Dencke¹ this usually takes place between the 35th and 50th years; Stadtler² gives 47¹/₃ years as an average for the appearance of the symptoms; Donath³ gives 49 years; and Grau⁴ gives 47 years. The explanation of the difference between these author's material and my own lies in the fact that some of my cases come from Institutions where the patients were not admitted before reaching 60 years of age.

That aortitis with its sequelae is the late syphilitic disease which has the worst prognosis, is generally recognised. Thus Dencke⁵ states that aortitis cases die most commonly a half to one year after the appearance of the subjective symptoms. Romberg⁶ recognises an average symptom-period of about 2 years. Hoffman⁷ puts the symptom-period at 1¹/₂ to 2 years. Stadtler⁸ estimates the symptom-period of insufficiency at 1³/₄

¹ Loc. cit.² Loc. cit.³ Berl. Kl. Woch. 1909, No 45.⁴ Zeitschr. f. Klin. Med. 1910, Bd. 72.⁵ Loc. cit. II.⁶ Loc. cit.⁷ Lehrb. d. function Diag. u. Therap. der Erkr. des Herzens, 1920, p. 414.⁸ Loc. cit.

years. A much more optimistic view is taken by Ojgaard,¹ who asserts that simple aortitis has a good prognosis, even a particularly good one, and out of 19 patients with such serious diseases as aneurysm, insufficiency or advanced aortitis with dilatation, only 4 died directly from their syphilitic disease of the heart and vessels. 12 of them lived about 5 years after the beginning of the treatment.

As will be seen from the table the duration of the symptoms in my cases with a fatal issue was about 1.5 to 1.7 years, which agrees with the earlier investigations except those of Ojgaard, but it will further be noticed that the prognosis is rather different in the various forms of the disease in which aortitis manifests itself. Of the aneurysm cases giving symptoms all died after a symptom-period of 1.6 years; of the 16 cases of aortic insufficiency 11 died with a symptom-period of the same length; of the aortitis cases 3 out of 5 died; and of the aortitis cases with symptoms of angina pectoris 3 out of 4 died. If we combine these groups, 6 out of 9 patients died with the same symptom-period as the other groups. In the three last groups 8 patients survived and if we also take their symptom-period into consideration we obtain a symptom-period of at least 3.3 years on an average for these groups. But it must be remembered that it is by far the fewest patients, 8 out of 25, who live so long, and probably the favourable result obtained here is also due to the scanty material. Stadtlér² (p. 65) thus found only 3 out of 52 cases of insufficiency where the duration of the symptoms was 3 years, and we can understand his pessimism when he says that syphilitic aortic insufficiency has a *„durchaus schlechte Prognose“*.

As Table II shows, 32 out of 60 patients denied any knowledge of a syphilitic infection, — quite a usual state of affairs. The greater number (20) of the first named patients were women. In 49 or 80 % a positive reaction was found. Half the negative reactions (10 % of the whole material) were found in patients who denied syphilis. The proportion between positive and negative reactions and the number of cases which developed with a negative W. R. in patients who denied being infected, is therefore about the same that I have found in

¹ Ugeskr. f. Læger, 1915.

² Loc. cit.

Tabes dorsalis. (See: Acta med. Scand. 1923 Pg 419). Dencke¹ in his material of 164 cases had 86.6 % positive reactions: a negative reaction was found only once, in a patient who denied being syphilitic. Ojgaard² however had 9 out of 35 cases with a negative reaction principally in patients with aortitis. Dreyfus³ found 12 negative reactions among 37 cases of aortitis in patients with reflex pupil rigidity. Both these authors therefore obtained negative reactions more frequently than was the case with my material.

As I before mentioned there are two groups of patients with negative reactions, those who have previously been treated for syphilis and in whom the negative reaction is probably due to the earlier treatment, and those who say they have not been treated, in whom the negative reaction must be supposed to have persisted since the infection. As in the case of tabes we can therefore make two groups of patients according as there is a history of syphilis or not, and both these groups can be sub-divided according as the reaction is positive or negative. The division of the cases into these four groups is seen from the table below.

Table II.

Diagnosis	Group I. + W. R.				Group II. — W. R.				Group III. + W. R.				Group IV. — W. R.			
	History of Syphilis				History of Syphilis				No history of Syphilis				No history of Syphilis			
	+		—		—		—		+		—		+		—	
	Sympt.	Dead	Sympt.	Dead	Sympt.	Dead	Sympt.	Dead	Sympt.	Dead	Sympt.	Dead	Sympt.	Dead	Sympt.	Dead
Aneurysm . . .	6		1						6		2		1		1	
Aortic Insufficiency . . .	6	1	1	3	1	1	1		3	2	4	1	1	1	1	
Aortitis . . .			1	1	1	1			2	1	2	3				
Myocarditis . .	2				1				1							
Total	14				3				11				2			

¹ Loc. cit.² Ugeskr. f. Laeger, 1915.³ Isolierte Papillenstörung u. Zerebrospinalflüssigkeit. 1921. Jena. P. 80.

It need not be explained further, but it should be pointed out that any definite form of disease is not characteristic of one or several of the groups.

While it is of importance in the case of cerebro-spinal syphilis to distinguish clearly between these groups because the prognosis for each depends differently upon the age at which the symptoms appear, it seems that the significance of age is hardly operative in the case of aortitis. For group I, cases with a positive W. R. and syphilis in the history, we find a mean symptom-age of 55.8 years; for Group III, cases with a positive W. R. without syphilis in the history, a symptome-age of 55.7 years.

Table III.

	Group	No. of cases	Duration of Symptom-period	No. of cases	Course of W. R.	Symptom-period
History of Syphilis + W. R.	I	14	1.5 years	11	Persistent +	1.6
No history of Syphilis + W. R.	III	11	1.5 "	6	Rendered + till —	1.3
History of Syphilis — W. R.	II	5	about 1 "	5	Persistent —	about 1
No history of Syphilis — W. R.	IV					

As it appears (Table I) that the symptom period for the fatal cases is the same whether they are due to aortitis or aneurysm, we ought in judging the W. R., not to take into consideration the forms of the disease in which aortitis manifests itself when we are only dealing with fatal cases. From the left half of table III it will be seen that the symptom-period is the same for the two groups I and III the cases with positive W. R., and without information (III), and with information (I) about previous syphilitic infection, respectively. It further shows that the cases starting with a negative reaction which persists have not a longer symptom-period than those cases which start with a positive reaction. The right half of the table, which only includes cases where the W. R

was repeated after treatment, shows that the rendering of the positive reaction negative has not succeeded in giving these fatal cases a longer symptom-period than the cases where the reaction was persistently positive had. The fact that the patient was previously treated for syphilis (Group I) does not promise a better prognosis in aortitis than the latter possesses in untreated cases (Group III), which is well recognised in the case of cerebro-spinal syphilis. In this connection it is worth remembering that the aortitis is just as often present as a complication of cerebro-spinal syphilis in previously treated as in previously untreated syphilitics (Dreyfus).¹

An investigation of the fatal cases does not therefore support the prevailing view that the W. R. has any prognostic value, but the question is naturally not exhausted since the aortic cases still living must be taken into consideration, while the patients who died of other diseases, chiefly syphilis of the C. N. S., without exhibiting subjective symptoms of the aortitis present, have less interest here.

Table IV.

Diagnosis	Symptoms	No Symptoms	Died without symptoms
Aortitis	2	4	3
Aortic Insufficiency	5	4	7
Angina pectoris	1	—	—
Anourysm	—	—	—

As the histories, see Pg 560 and table IV above show, just as many as the 16 patients still living were found to have subjective symptoms of their aortic disease, as not. A positive reaction was found in 13 and a negative in 3, therefore the same relation between the positive and negative W. R. as in the whole material. This relation is not in favour of the view that the cases arising with a negative reaction have a better prognosis than those with a positive, because we ought to expect an excess of cases with a negative reaction if the view is correct. That the 3 cases with a negative reaction were found amongst those that had subjective symptoms must be pure chance.

¹ Loc. cit. p. 81.

Table V.

Cases with symptoms				Cases without Symptoms		
W. R.	No.	Duration of Symptoms Years	Age	W. R.	No.	Age
+	5	8	64 years	+	8	64 years
—	3	3.7	53			

As we see from table V the cases in which symptoms are present with a positive reaction have neither a shorter symptom-period nor a lower age than the cases where the reaction is negative. The numbers are however very small but are not in favour of attributing any prognostic value to the W. R. We get quite the same impression when we see that all the cases without symptoms which reach a high average age of 64 years, have a positive reaction. Among the 5 cases with symptoms there were 3 in which the reaction was persistently positive. In one case (No. 3) the symptoms had lasted for 12 years, in another (No. 9) for 15 years, and in a third for $\frac{1}{2}$ a year. As neither of the two first patients had received anti-syphilitic treatment before the W. R., which remained positive for 3 years, was tested, we can, as I have previously shown,¹ with a fair degree of certainty, suppose that the reaction was also positive when the disease started, and has therefore been positive for at any rate 12 and 15 years respectively. Against these there are 2 cases where a vigorous anti-syphilitic treatment caused the reaction to disappear. The duration of symptoms was in these cases 4 and 8 years, therefore at any rate as far as we can judge at present, not less than in the persistently positive cases. If the rendering of the positive reaction negative had any influence on the course of the aortitis, we should expect to find among the living aortitis cases most of the negatived reactions with a longer symptom-period than the persistently positive, which is however not the case.

Of the 8 cases without symptoms there were 2 (No. 4 and 12) in which the reaction was negatived by treatment and one in which it was only temporarily rendered negative (No. 1). The age attained by these cases before subjective symptoms

¹ W. R. under Forløbet af sensyf. Sygdomme. Ugeskr. f. Laeger, 1922.

appeared was 46, 75 and 49 years respectively. In the other 5 cases where the W. R. was persistently positive for 3 years, the patients' ages were 82, 54, 67, 63 and 69 years respectively, therefore not at all lower than in the negative cases.

We must not draw the conclusion from these statements that treatment plays no rôle in aortitis or its complications; they naturally do not imply such a conclusion. What they prove is merely that those cases where the treatment, which consisted in a thorough mercury-potiod. treatment, a few times combined with neosalvarsan injections, had rendered the positive W. R. negative, did not prove to have a better prognosis than those cases where the reaction, in spite of treatment, remained positive.

With regard to treatment, Ojgaard¹ has obtained good results in his cases, especially aortitis. Deneke² states the following. Of 29 patients who died of their aortic disease, 15 were inadequately treated and showed a symptom-period, from admission into the hospital till death, of about 6¹/₂ months; 14 patients had received at least a regular inunction course, or anti syphilitic remedies by the mouth for a long time and lived about a year and 2¹/₂ months after admission to hospital. Deneke believes his statistics establish the use of treatment. The criticism may however be made that among the first 15 patients there must have been very bad cases which did not live long enough to undergo a thorough antisymphilitic cure whereby the result of the treatment appears bad on account of the patients' unfavourable conditions. But among the patients who live longer must be found those who had been relatively less acutely attacked and therefore lived long enough to undergo at least a thorough inunction cure. The impression of the results of treatment given by Deneke's figures I should therefore think were rather too mild. Let it not be said however that aortics should not be treated.

¹ Ugeskr. f. Læger, 1915.

² Loc. cit. II.

Résumé.

I feel justified in drawing the following conclusions from these investigations.

Neither for the «dead» nor for the «living» aortic cases has it been possible to show that the W. R. has any prognostic value. It has not been possible to show that rendering the positive reaction negative is associated with a better prognosis.

The following objections to these conclusions, it appears to me, may be raised.

1. The material is too small to permit of conclusions concerning the prognostic value of the W. R.

To this it may be answered that I have not drawn such conclusions but only asserted that the material brought forward here shows that the W. R. has no prognostic value in aortitis. I hope that others, who have more extensive material at their command than I have, may be tempted to undertake an investigation into this question very important from a practical point of view.

2. It might also be objected that the prognosis problem cannot be determined by the present material which possesses a symptom-age which is 5 to 10 years higher than is usually stated. Against this I need only point to the fact that the symptom-period in my fatal cases is just as long as is usually given in the case of material comprising young individuals. The age difference therefore seems not to play any rôle in this respect. Moreover it appears that when the still-living cases of aortitis with symptoms are also taken into consideration we find a considerably better prognosis in my cases than for example Stadler found.

There still remains the question whether the strength of the W. R. has any prognostic significance, in such a way that the prognosis is worse in those cases which have a strongly positive reaction and better in those that have a negative or a weakly positive one. This question has been taken up by Ojgaard.¹ He states the following (p. 12): «It seems as if a very strong reaction is more difficult to get rid of and appears

¹ Ugeskr. f. Læger, 1915.

to stand in some relation to the severity of the clinical symptoms. Thus a strong reaction and severe symptoms usually occur together but from a prognostic point of view the strength of the reaction in my cases has no significance. If the relation was that a proportion existed between the symptoms and the strength of the W. R., it seems to me that Ojgaard's last sentence, that the strength of the reaction from a prognostic point of view has no significance, is rather contradictory. Later in the same work Ojgaard claims to be able to show that the aortitis cases which, as will be remembered, have a "specially good prognosis", as a rule have the weakest, in fact frequently negative reactions (5 partial positive reactions and 10 cases); the aortic insufficiency cases with a worse prognosis usually have a stronger reaction; while aneurysm in which the prognosis is also bad in relation to aortitis, has the strongest reactions, so that the W. R. has a strength proportional to the extent of the pathological process.

I have not been able to show a similar condition in my cases. Out of 16 cases of aortitis and syphilitic angina pectoris only 3 were found with a negative reaction; out of 27 cases of aortic insufficiency there were 6, and out of 17 cases of aneurysm there were 2 with a negative reaction. The negative reaction therefore is found with equal frequency in all these three groups of the disease, which contradicts Ojgaard's view. If the strength of the reaction in my cases is investigated in relation to the form of the disease under which aortitis manifests itself, it will clearly be seen as table VI shows that in this case no relation whatever exists between the strength of the W. R. and the extent of the pathological process.

Table VII on the contrary shows that the strength of the reaction is far weaker in those cases which belong to Group I, cases which were previously treated for syphilis, than in those of Group III, which comprises the patients who denied previous treatment. In the last group, 2 were treated before the W. R. was tested. If these are transferred to the previously treated group the difference becomes still more striking.

In the present material therefore there is no basis for the view that the strength of the W. R. runs parallel with the extent of the syphilitic aortitis. As the symptom-period for the different groups is about the same, and since — as the

Table VI.

	Degree of Haemolysis ¹				No. of cases
	Partial	0 with 0.2 cc. serum	0 with 0.1 cc. serum	0 with 0.05 cc. and smaller quantities of serum	
Aortitis. Syphilitic angina pectoris	1	2	3	5	11
Aortic Insufficiency	6	2	3	10	21
Aneurysm	3	4	5	3	15

Table VII.

Group	Haemolysis	H I. History of syphi- lis	H III. No histo- ry of sy- philis	Treated	Untreated
A	Partial Haemolysis	7	2 ²	8	1
B	0 with 0.2 cc.	3	3 ²	4	2
C	0 with 0.1 cc.	6	4	6	4
D	0 with 0.05 cc.	6	18	6	18

histories show — the strong reactions are well represented among the cases still living, *there are no grounds, in view of these investigations, for attributing any prognostic significance to the strength of the W. R. in syphilitic aortitis.*

Aortitis.

1. 358 H. I. 46-year old ♀. Syphilis 27 years ago (1895). 1915 treated at K. H. for l. hemiplegia. Cerebro-spinal syph. Aortitis. Examined 1915—1916, 1919, 1920, 1921, 1922.

Condition of heart. 1915: Boundaries normal. Systolic murmur at apex. 1916 blood pressure unchanged. 120 mm. 1919: Condition of heart, boundaries normal. Presystolic murmur over aorta. No sign of aneurysm. 1920 unchanged. 1921 unchanged. 1922: Condition of heart. Boundaries normal, apex beat in 5th. space in-

¹ In a few cases the degree of haemolysis was not known, and therefore the figures do not correspond with those given in Table I.

² 1 case treated before the W. R. was tested.

side the nipple line. Systolic murmur over aorta, second sound loud, no dullness over manubrium, some pulsation in neck and supraclavicular fossa. Pulse regular, not celer. Blood pressure 110 mm. systolic, 70 mm. diastolic. *Completely symptom-free aortitis. Only in 1920 did she for a time complain of pain in precordium, not later.* W. R. 1915: 0. 50. 100. 1916: —, 1919: —, 1920: 0. 60. 100. 1921: 10. 100. 1922: 0. 10. 100.

Treatment: 1895: 45 inunctions. 1906: 30 inunc. 1915: Injec. sol. hydrargyr. 10 cgr. \times 11 \times pot.iod. 1916: 30 inunc. 1917: 18: 45 inunc. 1920: pot.iod. for a short time.

2. 7998 H. III. 83-year old ♀. Distinctly denies syph. Had ulcers of the legs since 20—25 years of age, now there is a large ulcer of the l. leg, and typical scars. 14 pregnancies, 12 children born dead, some of them before full time. 1914. Gamma of the sternum. Examined 1916, 1919, 1920, 1922.

1916: Condition of heart. Whistling systolic murmur over the aortic. 2nd. aortic, loud. Boundaries normal. 1919—20 unchanged. 1922: Cond. of heart. Boundaries rather extended. Apex beat in 5th. space, in mammary line. Systolic murmur over aorta. 2nd. aortic, loud. No sign of aneurysm, pulse not celer, regular. Blood pressure 145 mm. systolic, 65 diastolic. *X-ray exam., diffuse extension of aortic shadow, l. sided, hypertrophy of heart. Complete symptom-free aortitis.*

W. R. 1916: 0. 0. 0. 0. 60. 100. 1919: 0. 0. 0. 0. 100. 1919: 0. 0. 40. 100. 1920: 0. 20. 100. 1922: 0. 20. 100.

Treatment: 1916: pot.iod. 1919: after W. R. No. 3: 30 inunc. 2.75 gm. neosalvarsan + pot.iod. 1921: pot.iod.

3. 1459. II. III. 72-year old ♀. Definitely denies syph. Heart attacks since "Influenza" at the age of 42. Ulcer on leg at age of 50, cured without antisymph. treatment. Treated 1910, at 60 years of age, at Almindelig Hospital for failing heart with oedema. Condition of heart. Dullness, 3rd. rib, r. border of sternum. Apex beat, 1 finger-breadth outside mammary line. Systolic murmur over base, no arterio-sclerosis. Pulse regular. Liver 4 finger-breadths below costal margin. Examined 1917, 1919, 1920, 1921, 1922. Since 1910 states she has had a little palpitation in the region of heart and in chest, no angina pectoris. Short of breath especially on movement, increased in last 3 years. 1917, bronchopneumonia. Condition of heart said to have been normal. 1919: Condition of heart. Dullness normal. Systolic murmur over aorta. Loud second sound, some pulsation in neck. No sign of aneurysm. Pulse not celer. 1920: Condition of heart. No distinct murmur. 1921 and 1922. Condition of heart as in 1919. Blood pressure 205 (never had albumin in urine). Typical Argyll-Robertson pupil of l. eye.

W. R. 1919: 0. 0. 10. 100. 1920: 0. 0. 0. 10. 100.

1921: 0. 0. 10. 100. 1922: 10. 100.

Treatment: May have had pot.iod. in 1919 when she was treated for double vision. 1919: Infus. digitalis leaves + pot.iod. on account of heart attack with oedema.

4. 680. H. III. 75-year old ♀. Denies syph. 1914: Gummatous periostitis antibrachii.

Condition of heart. Dullness normal. Systolic murmur over aorta. Less distinct at apex. 2nd. aortic sound, loud. Action regular. 1915: Condition of heart unchanged. 1919: Condition of heart. Dullness normal. Systolic murmur over aorta. 2nd. sound not quite clear here. Pulse rather quick, no sign of aneurysm. 1922: Condition of heart as in 1919. Blood pressure 125 mm. systolic, 65 to 70 mm. diastolic.

No subjective heart attacks apart from palpitation when she gets nervous.

W. R. 1914: strongly positive. 1919: —. 1922: —.

Treatment: 1913 pot.iod. 1914—15: pot.iod. + injection of a solution of mercury $\frac{1}{2}$ cc. \times 6.

5. 99. H. III. 54-year old ♂. Denies syph. Apoplexy several times since 1918, marked dementia.

Condition of heart 1920: Dullness normal. Systolic murmur over aorta. 2nd. sound not pure here. No pulsation in neck, no sign of aneurysm. Pulse not celer, regular. No arterio-sclerosis.

1922. Condition of heart as in 1920. Blood pressure 110 mm. systolic, 75 mm. diastolic.

No subjective heart attacks.

Typical double-sided Argyll-Robertson pupil.

W. R.: 1919: 0.60.100. 1920: —. 1921: 10.100. 1922: —.

Treatment: None.

6. 221. H. III. 53-year old ♀. Syph. 1904 or 1905.

Pain in the cardiac region since 1915 radiating out into l. arm, appearing in attacks. Short of breath on slight exertion. Never had rheumatic fever, but in later years there has been a chronic slowly progressing polyarthritis.

1915: Condition of heart. Dullness normal, rather blowing systolic murmur at apex. 1916 and 1918, unchanged. 1919. Condition of heart. Hardly any abnormality. 1921. Condition of heart. Dullness normal. Systolic murmur at apex and base. 2nd. aortic sound, loud. Action regular, some pulsation in neck, no dullness behind the manubrium. Pulse regular, the same in both radial arteries. *X-ray exam.* no distinct extension of heart and vessels shadow. Blood pressure 145 mm. systolic, 110 diastolic.

W. R.: 1915: —. 1916: —. 1918: —. 1921: —.

Treatment: First outbreak treated four years in succession. 1915: 30 inunc. + neosalvarsan 0.3. 1918: pot. iod. and mercury chlorid. Condition on the whole improved since 1915.

Aortic Insufficiency.

7. 523. H. III. 67-year old ♂. Definitely denies syph., previously a waiter. About 10 years ago the toes of the r. foot were amputated. Never been ill. No subjective heart symptoms. 1919:

Condition of heart. Diastolic murmur over aorta, boundaries normal, pulse celer, capillary pulse, pulsation of vessels in neck 1920: Unchanged. 1921: Short sound over manubrium. Diastolic murmur over aorta. Dullness rather extended. Beat in 5th. space, in mammary line. Otherwise as before. 1922: Unchanged. X-ray exam. arch and ascending aorta dilated, hypertrophy of l. heart.

Blood pressure 155 systolic 50 diastolic.

W. R.: 1919: 0. 0. 40. 100. 1920: 0. 0. 10. 100. 1921: 0. 0. 0. 10. 100. 1922: 0. 0. 40. 100.

Treatment: None. (Refuses treatment.)

8. 1193. H. I. 73-year old ♂. Syph. about 42 years ago. Previously healthy. *Feels perfectly well*. 1919. Condition of heart. Dullness normal. Systolic murmur over aorta. 1920. Condition of heart. Systolic murmur over whole precordium, weak diastolic over aorta, pulse rapid. No diminution over manubrium. 1922. Condition of heart. Heart almost covered. Apex beat in costal space 6 in mammary line. Systolic and diastolic murmurs over aorta, systolic over whole precordium. Marked pulsation in neck vessels and neck, no dullness behind manubrium. Celer pulse. No stasis.

Blood pressure: 152 mm. systolic. 75 m. m. diastolic.

X-ray exam.: Heart greatly extended to l. origin of vessels broad, particularly downwards. Calcareous patches in the arc.

W. R.: 1919: 0. 0. 40. 100. 1920: 0. 10. 100. 1922: 0. 0. 0. 0. 60. 100.

Treatment: First outbreak an awful number of inocul., later none.

9. 949. H. III. 62-year old ♂. Denies syph. divorced, no children. In 'Abmündelig Hospital' in 1907 for morbus cordis and albuminuria. Condition of heart. Soft systolic murmur loudest at base, pulse regular. Felt well since. 1919: Condition of heart. Dullness normal. Slight systolic and diastolic murmurs over whole precordium, diastolic loudest at base. 1920: In good health. At work but now and then short of breath and pain in l. side of chest. Condition of heart. Heart almost covered. Systolic and diastolic murmurs over whole precordium, loudest over aorta. Apex beat in the 5th, costal space in mammary line.

1922. Pain in chest when lying on l. side, otherwise well. No attacks of angina pectoris. Condition of heart. Dullness increased. Apex beat in the 5th. costal space in mammary line; middle of sternum 3rd. rib. Pulsation in neck and r. suprasternal fossa. Pulse celer; over whole precordium, strongest over aorta, systolic and diastolic murmur. R. patella reflex absent.

X-ray exam.: Heart very large, extended chiefly to l. Shadow of vessels very broad especially downwards over heart.

Blood pressure: 136 mm. systolic, 55 diastolic.

W. R.: 1919: 0. 0. 10. 100. 1920: 0. 0. 0. 20. 100.

1922: 0. 0. 0. 0. 100.

10. 60. H. III. 65-year old ♂. Denies syph. 1917: St. Johannes' Hospital for croupous pneumonia and morbus cordis. Condition of heart. Apex beat 5th. space in mammary line. Dullness

normal, systolic murmur in all the areas. Complains of shortness of breath and pain in heart. No stasis phenomena. 1918: Again in St. Johannes Hospital, morbus cordis, previous syph. Condition of heart. Dullness as before, systolic murmur in all areas, loudest in aortic.

X-ray exam.: Aorta rather more prominent than normal. Heart extended to left. 1919: again in hospital for morbus cordis.

; no stasis phenomena. Pain in precordium, short of breath now and again when at work. 1922: Short of breath when walking, pain over precordium, occasionally typical angina pectoris. Can however do some work. Condition of heart: Apex beat in 5th. space, 1 finger-breadth outside mammary line. Systolic murmur at apex, aortic systolic and diastolic murmur at base. Pulse celer, pulsation in neck vessels, no dullness behind manubrium. No stasis phenomena now or when previously in hospital.

W. R.: 1917: 0. 0. 0. 0. and 0. 0. 0. 0. 0. 20. 100.

1919: 0. 0. 0. 60. 100. 1922: —.

Treatment: 1917: Mercury-Injections and syrup Giberti. 1918. pot.iod. and inject. of calomel. Later 30 inunc. and neosalvarsan 2.15 gm. 1919: No antisymph. treatment. 1920—1922: No antisymph. treatment.

11. 356. H. I. 69-year old ♂. Syph. 24 years ago. Rather short of breath on walking, in recent years. Shooting pains about 5 or 6 years. 1922: Tabes. Condition of heart. Dullness normal, systolic and diastolic murmurs over aorta, disappearing downwards. Celer pulse. Pulsation in neck vessels and neck, no stasis, phenomena.

Blood pressure: 155 mm. systolic, 45 mm. diastolic.

W. R. 1922: 0. 0. 0. 60. 100.

Treatment: 1st. outbreak 50 inunc., later 10 decoctions.

12. 287. H. I. 49-year old ♀. Syph. 30 years ago. 1917: No heart symptoms. Alcoholic polyn neuritis with paralysis of legs. Condition of heart. Diastolic murmur over aorta. 1919: Condition of heart. Dullness normal. Diastolic murmur over aorta. Pulse not celer, no dullness behind manubrium. 1920: Condition of heart. Dullness normal, slight diastolic murmur over aorta, no pulsation in neck. Pulse not celer, no subjective heart attacks. Still alive in 1922. Blood pressure 130 mm. systolic. 45 mm. diastolic.

W. R.: 1919: 60. 100. 1920: —. 1922: —.

Treatment: 1st. outbreak, 30 inunc. 1917: 25 inunc. + syrup Giberti + pot.iod. 1918: 31 inunc. + syrup Giberti.

13. 140. H. I. 64-year old ♀. Treated for syph. (skin) 49 years ago. Pain in the precordium about 10 years ago, sought advice at the Polyclinic. 1913, treated at the K. H. 4 and 2, for morbus cordis, aortic insufficiency, chronic neuritis. Asystolia Oedemata, Angina pectoris. Condition of heart. Dullness middle of sternum third rib Apex beat in 6th. space. 2 to 3 finger-breadths outside mammary line. At base, systolic and diastolic murmurs ca-

pillary pulse, celer pulse. Pulse strongest at r. side. Pressure 125 mm.

X-ray exam. Diffuse extension of aortic shadow. Discharged with compensated heart. 1918: Condition of heart. Dullness as before, systolic and loud diastolic murmurs over aorta, weaker at apex. Celer pulse, no dullness behind manubrium. Short of breath. Pain in precordium resembling angina pectoris. Discharged feeling well. Still alive 1922.

W. R.: 1913: +. 1914: —. 1918: —.

Treatment: First attack: 30 inunc. 1913: 20 inunc., 4 gm. hectin. Syrup. Giberti fort, 1000 gm. pot. iod., 60 gm. later. 50 inunc. and 15 gm. pot.iod.

14. 557. H. II. 70-year old ♂. Syph. about 48 years ago. Scarlatina and chorea as a child, never rheumatic fever. 1919: at times very asthmatic particularly in evening or first in the night. Frequently has sharp pain in precordium. No typical angina pectoris. Rather short of breath for a time about 6 years ago, heart failure being found by the doctor, more definite diagnosis not given in the physician's notes. Condition of heart. Dullness normal, systolic and diastolic murmurs over whole of precordium, loudest in aortic area. Pulsation in neck vessels. Celer pulse, 1920 and 1922: Condition of heart unchanged. Heart covered. Rather asthmatic and short of breath in summer, also in attacks.

Blood pressure: 155 mm. systolic, 50 mm. diastolic.

X-ray exam.: Heart greatly extended to left. Shadow of vessels broad especially downwards.

W. R.: 1919: — 1920: —. 1922: —.

Treatment: 1st. outbreak treated with pills and inunc. for a long time, later 1874 28 decoctin courses. Otherwise no treatment.¹

Conclusion.

The Wassermann Reaction has no prognostic value in syphilitic aortitis.

¹ One case of aortic insufficiency (W +) and one case of the angina pectoris type (W +) only observed for short time are not mentioned here.

On clinical determination of capillary tension.

By

ESKIL KYLIN, M. D..

Stockholm. Sweden.

As we all know, the study of the diseases of the kidneys has in the last few years assumed a leading place in internal medical research. Increase in the blood pressure having long been coupled with kidney affections — in fact looked upon as a cardinal symptom in certain forms of renal disease — a considerable proportion of our investigative interest has been directed upon the question of hypertonicity. More and more this question has come to the forefront, so much so indeed that a year ago Professor Volhard of Halle, the leading investigator of kidney diseases of our time, declared that *the kidney question has turned into a problem of hypertonicity, in the ultimate solving of which the kidney question would probably also be cleared up.*

But that the hypertonicity question is an utterly unsolved problem, of that fact all the variegated and contradictory theories that have been brought forward in the last two decades bear witness in a particularly convincing manner.

And that at no earlier time any possibility of solving this problem existed, is to-day clear to us when we learn how deficient has been our knowledge of the physiological conditions of the vascular system. We have understood the circulation to be a fairly simple system consisting of a pump-like driving apparatus, the hearth, and a set of conduit pipes, elastic, and in some degree independently contractile, namely the blood vessels. But now we are suddenly told that this combination

is far more ingeniously complicated than that. We learn that the capillary system — which, before, we had known only by name, but where, and where only, the whole object of the circulation is fulfilled, — is an independently working system, one might say *a new organ*, discovered right at a time when it was considered that the structure of the human body was pretty thoroughly understood.

This discovery was, as we know, rewarded with that greatest distinction of our times, the Nobel Prize, which for 1920 was awarded to Professor A. Krogh, of Copenhagen.

From that year on, and with an eagerness which might almost be called feverish, research has been given to this subject, and the works that have, since then, been propounded on the physiology of the capillary system may now be counted by hundreds. Discovery has followed upon discovery, and our physiological knowledge is by now tolerably complete, even though a number of important details remain to be investigated.

Clinical research work has, however, lagged considerably behind physiological. And naturally enough! For the foundation must ever first be laid, before the rest of the edifice can be built up.

Sick-bed investigations of the capillaries have, nevertheless, been carried out with a certain *mesur * of success, and information of clinical value has been obtained. This we see from the work written by Professor Otfried Mueller, of Tuebingen, on the morphology of the capillaries in health and in disease, a titanic and pioneering work over unbroken ground. In this he shows how, in conditions of disease, alterations take place in the morphology of these minutely tenuous vessels, the capillaries, in which is effected the exchange between the juices of the blood and those of the body tissues, and where takes place the nutrition of all the tissues of the body.

Conditions as to the capillaries' permeability to liquids, crystalloids and colloids are changed when lesions occur in the walls of their vessels. For example, it has been shown by Krogh and Harrop that capillary dilatation, *per se*, produces oedema. And Beckmann proves how in different forms of oedema the tissue plasm changes in its composition, and considers the inference justifiable that a certain form of oedema is due to capillary lesion.

Capillary conditions, especially as regards contraction and dilatation, may be taken as subject to alterations through disorders of the nervous system. Thus, among other things, there are circumstances pointing to the possibility that Raynaud's disease presupposes an affection of the sympathetic ganglions, in which stimuli are transmitted through the sympathetic system.

Enough said: Already we see how valuable clinical results have been attained through the study of this newly discovered organ. Nevertheless, there is justification for saying that the capillary system, clinically and pathologically, still remains a *terra incognita*, practically.

Three years ago I published, in Swedish, a work on certain experiments I had carried out with the object of studying matters relating to the capillaries. In this I set forth a method for measuring the blood pressure in capillaries.

The principles of this technical process were not my own, a fact I most strongly emphasized from the outset. In the matter of certain details, however, I considered I had improved upon the technique. With the method in question I obtained results which I considered valuable in the investigation of certain morbid conditions of the capillary system.

During the three years that have passed, this method has been in use at some few different clinics where it has gained appreciation. Therefore I herewith desire to submit it to a wider forum.

Before entering upon a description of this clinical procedure, viz. for determining blood pressure in the capillaries, a recapitulation of the most important data relating to the physiology of the capillary system may not be out of place.

Some important data in the physiology of the capillary system.

Already in 1865 Stricker, as the first writer on the subject, was able to report that in the nictitating membrane of the frog he had observed capillary contractions. In the following year he further announced that he had succeeded in producing these contractions by electric stimuli.

In 1903 Steinach and Kahn made the same observations.

They were also able to produce these contractions of the capillaries in warm-blooded animals. Electric stimulus applied to the isolated chord of the sympathicus also caused the capillaries to contract.

Rouget (1874), and, later, S. Meyer (1902), discovered the existence of cells of a different kind, clinging about the capillaries with thread-like and curly tendrils.

These »basket cells», discovered by Rouget and Meyer, were, according to Steinach and Kahn, the agents who worked the contractions in the capillaries.

These results had almost come to be forgotten by the time when, in latter years, the study of the capillary system was taken up with increasing eagerness. These investigations which not only, and in the first place, were carried out by Krogh and his assistants at Copenhagen but also by others, as the Tuebingen school headed by Mueller and Weiss, Hagen, Magnus, and others, have verified the above-mentioned discoveries.

It was first shown by Krogh, by experiments carried out on the tongue in frogs, that it was possible through chemical, mechanical or nerve stimuli to produce dilatation of the capillaries. He also demonstrated that normally only a small number of the capillaries are open, and that the rest opened up when required. Thus the capillaries contracted and dilated according to laws of their own. A little later, but independently of Krogh, Hagen arrived at the same results. He was, further, able to show that in warm-blooded animals the capillary system presents a similar independence. In their regulatory movements the capillaries were found to be independent of the arterial system.

Later on, it was demonstrated by Krogh and Harrop that dilatation produced changes in the capillaries' permeability. Thus fluids and colloids would more easily pass through when the capillaries were dilated than when they were in a state of normal contraction. Certain substances, such as vital red and starch, are let through by dilated, but kept back by normally contracted, capillaries.

Lastly, Krogh, Harrop and Rehberg have shown that capillary contraction is dependent upon the sympathetic ganglions, thus verifying Steinach and Kahn's discovery. Hence it is established that electric stimulation of the sympathetic ganglions

produce contraction in capillaries. On the other hand, dilatation may be effected by impulses to the posterior roots of the spinal chord.

And, finally, Wimtrup, who also was a worker at Krogh's institute, has confirmed the Rouget-Meyer discovery of basket cells² enveloping the capillaries, and he has shown that it is just these cells that make the capillaries contract.

All these highly important discoveries originate, as we see, from Krogh's institute at Copenhagen. Another question of detail, which has an important bearing upon our knowledge of the capillary system, is whether the capillaries possess hemodynamic power — whether they assist in the propulsion of the blood, as in latter years has been supposed by several research workers (Hasebroek, Bier, Magnus, Hooker, Kylin). These questions, on the other hand, have been more elucidated by the followers of the Tuebingen school, who, by Lombard's method, have practised capillaroscopy on the capillaries at the base of the human finger nail.

Many different writers, as Thaller, Draga, Weiss, Neumann, Schur, Nickau, Magnus, Parricius, Pribram, Kylin, and others, have described the passage of peristaltic waves through the capillaries. And in many quarters these peristaltic waves have been accepted as a proof that the capillaries are instrumental in forcing the blood through themselves. Others, on the other hand, consider, like Hagen and Carrier, that these waves are optical delusions which may be accounted for by gaps in the plasma, occurring in the blood column flowing through the capillary, and coloured by the corpuscles.

In order to arrive at a solution of this question, that is, whether peristaltic waves do or do not occur in the capillary system, I have carried out certain experiments. In these, I have studied the capillaries situated at the base of a finger nail.

So as to be able to study the independent movements of the capillaries without interference from the blood stream from the heart, it was necessary to shut off the latter, which of course can easily be done by means of an elastic bandage. But in other respects it was desirable to maintain, as far as possible, normal conditions in the capillaries. Among other things, blood pressure should not be above normal. If, however, under normal conditions a rubber binder is wound round the first phalanx of a finger, the blood pressure which is present

in the arteriadigeti will be evenly distributed through the whole of the vascular zone thus isolated, whereby the capillary tension is increased. Under such conditions, and measured with my apparatus, the pressure required for compression of the capillaries has been found to amount to 50 to 60 mm. Hg. with slight variation in different experiments. Conditions such as these, are particularly unsuitable for studying the independent movements of the capillaries. The blood pressure is too high, and the capillaries are in a state of distension, being gorged with blood. I therefore resorted to anaemization of the finger by means of an Esmarch's bandage, a couple of turns of which were left tightly drawn, round the lowest phalanx, but unwound in the upper part. On examination, the capillaries were then seen to be thinner, and fewer in number, than normally. In consequence, the pressure needed for their compression proved to be of normal, or even slightly sub-normal, amount, proportionate to the degree of anaemization.

If the capillaries now be looked at, they at first appear to be perfectly quiescent. But if each capillary be individually fixed with the eye, it will, however, be quite distinctly seen how the walls of the capillary alternately contract and dilate. Now here, now there, will be observed an indrawing movement, and these attenuations alternate with outbulgings. The blood stream will also be seen moving slowly onwards. At times a contraction will cut the blood column in two, thus producing a hiatus within the capillary. This gap may lengthen out and push the blood in the direction of the vein, when the flowing of the corpuscles is particularly distinctly visible. These contractions take place in each capillary separately, and not synchronously in several.

These views of peristaltic waves in the capillary system are so clear, and give so vivid an impression of a hamodynamic force, that anyone who has once seen them must become fully convinced that in the peristalsis of the capillaries is inherent an actual force-developing factor.



Fig. 1.

By injecting 1 mg. of adrenalin subcutaneously into one leg I have in many cases been able to observe a quickening of this peristaltic activity of the capillaries in the, in the above described way, anaemized and from the blood stream isolated capillary zone of a finger. In such cases it is therefore evident that capillary contraction is brought about by the adrenalin acting upon the sympathetic nerve.

It is also interesting to watch the blood stream proceeding through the capillaries when again it is free to flow. On the removal of the bandage, the capillaries immediately fill with blood. The flow through the capillaries does not, however, become continual or rapid. On the contrary, there is at times in the majority of the capillaries complete stasis, which is released by a peristaltic wave, when the blood stream again gets going. Presently it may again stop, and then in a little while resume its flow. I have been able to count as many as ten such peristaltic waves, alternating with periods of stagnation, within the space of one minute.

In these peristaltic waves alternating with stasis, we have no doubt before us a case of variations in a capillary, and not in the small arteries or veins. For these variations, that is to say, the passing into, and subsequent release from, stasis, always occur in each capillary separately, and not synchronously in several adjacent ones as might be expected if the variations took place in some larger vessel.

By these experiments I think I have, beyond all doubt, ascertained that the capillary system, by means of its peristaltic waves, possesses the power of driving the blood onwards, and that in this way it acts as a *peripheral heart*. As to the degree of this force relative to that of the heart, this is a question on which I am unable to express any opinion whatever. From the pictures revealed by capillaroscopy, the heart force may, however, be definitely stated to be the decidedly greater one, whilst the capillary force only in a lesser degree assists the bloodstream onwards through the capillaries.

Relative to the physiology of the capillary system we may thus consider the following facts to have been established:

1. The capillaries are independently contractile.
2. They possess a regulative mechanism of their own. This enables them to react, by dilatation and contraction, according

to their own laws, independently of the blood pressure in the arterioli.

3. They are controlled by the nervous system. Impulses to the sympathetic ganglions produce capillary contraction, whilst stimuli applied to the posterior roots of the spinal cord produce capillary dilatation.

4. Conditions governing permeability in the walls of the capillaries are to a certain extent dependent on dilatation of the walls. Dilatation of the capillaries produces oedema.

5. By their peristaltic movements the capillaries afford a certain degree of assistance in the propulsion of the blood.

Determination of capillary tension.

The earliest attempts at measuring blood pressure in the capillary system were made, in animals by Roy and Brown, in man by von Kries. The two former sought to determine capillary pressure in the web of the frog's foot. For this purpose they used an apparatus consisting of a small, air-filled cylinder, hermetically closed at the bottom end with glass, and at the top with gold-beater's skin. The webbed skin of the frog's foot was placed on top of the gold-beater's skin and covered with a thin glass slide. The cylinder was connected with a manometer and pump for pumping air into the cylinder. In this way the gold-beater's skin is flattened down upon the capillaries. By light thrown up from below, the capillaries were then examined through the microscope. The pressure needed for the compression of a blood vessel, e. g. a capillary, was then read off on the manometer direct.

This apparatus is the prototype of all apparatuses that have during latter years been devised for bloodless determination of capillary tension.

Von Kries, and after him several others, such as Basch, Natansson, Schiller, Rotermund, Landerer, Krauss, and Goldmann, have measured the pressure required for producing pallidity in the skin. When methods of this kind are used, one cannot, however, know which vessel is being compressed, and, what is worse, the pressure needed for compressing the capillaries is materially greater than that which suffices for causing pallidity of the skin. This method for so-called capillary tension determination is no longer being used.

In 1912 Lombard discovered that the human skin could be made permeable to light if only a drop of oil was placed on it. This discovery meant a great stride in bloodless capillary tension determination. Now it was possible to see the capillaries through the microscope by *direct* light, and by Roy and Brown's method to determine the pressure needed in compressing the capillaries in the human skin. For this purpose a number of apparatuses have been designed, namely by Lombard (1912), Krauss (1914), Basler (1919), Hooker and Danzer (1921), and by Kylin (1918, modified 1921).

But compression of the capillaries by bloodless methods does not, however, tell us the actual pressure of the blood in the capillaries, just as little as, with our present technique for determination of arterial blood pressure, we are able to ascertain the tension in the arteria brachialis. The pressure required for the compression of a vessel is always greater than the pressure within the vessel.

Endeavours were therefore made to determine, direct and by blood outflow, the tension in a capillary, in the same way as, by puncturing, blood pressure in arteries and veins had been determined. But there was the difficulty of puncturing the thin, slender capillaries with a cannula.

Weiss and Krauss sought to circumvent the difficulties by instead measuring the energy with which the blood issued from a small, superficial wound. But, as they themselves remark, by such method one cannot be certain that some small artery has not been tapped, so one cannot therefore know exactly which pressure one is determining.

In quite recent times the technical difficulties have been solved by Carrier and Rehberg at Krogh's institute at Copenhagen. Whilst examining the capillaries through the microscope, they introduced a very thin cannula into the venous branch of a capillary. The cannula was made from a glass tube about 4 mm. in diameter. The glass tube was drawn into a fine point of a thickness from .001 to .002 mm. To make the apparatus ready for use, the tube is first filled with a fluid and then connected up with a manometer. By this method the blood pressure in a capillary is read off direct.

Carrier and Rehberg have observed the blood pressure in the venous loop of capillaries as lying between 45 and 75 mm. H₂O when the arm is held above the level of a point 7 to 10

cm. below the clavicle. In a lower position of the arm the blood pressure is increased by the hydrostatic pressure, which has to be subtracted in order to find the true capillary tension.

Many apparatuses have, as I said, been devised for bloodless determination of capillary tension. None of these apparatuses — which, to judge from descriptions, were not adapted to clinical use — has been used by anyone but its own inventor. The only one that, so far, has come into a more extended use is the one devised by the writer.

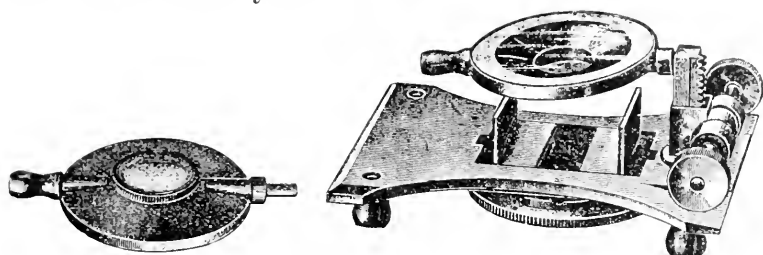


Fig. 2 och 3.

This apparatus¹ (see figs 2 and 3) consists partly of an hermetically closed cell (the capillary tension chamber), partly of a stand. The tension chamber is supported by the stand by means of a shaft provided with a screw attachment for raising or lowering. The chamber is about 5 cm. high. Its walls are of metal, it has a glass roof, and its bottom consists of an animal membrane (thin gold-beater's skin) permeable to light, which can easily be fastened on by means of a metal ring. Before use, this membrane should be oiled *on both sides*, which makes it thoroughly transparent. Inside, the oil may conveniently be applied with a finepointed syringe introduced through a oliv by means of which the apparatus is connected up with the manometer. The chamber is fitted to the above-mentioned shaft so as to be movable in the horizontal plane.

On the stand is a contrivance for fastening the finger in position for observation.

For manometer, a *water manometer* is always used.

This apparatus is simple of manipulation, can be used on

¹ From Kirurgiska Instrumentfabrikaktiebolaget, *Stockholm*.

any microscope, and is particularly handy for carrying about. Referring to it, Professor Straub, in the *Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden* by Abderhalden, says that it is «ausserordentlich handlich», and Docent Secher says that the apparatus «im Gebrauch schnell und leicht handzuhaben ist». And Dr. Askenstedt, who made working demonstrations with it at a congress in Kentucky, U. S. A., says that it is «admirably well constructed».

The procedure in determining capillary tension is as follows:

The apparatus is placed in position on the stage of a microscope; the light from a powerful lamp is adjusted to fall through the glass roof and the membrane floor, on to the skin area selected for blood pressure determination. A manometer fitted with a pump is joined up with the tension chamber.

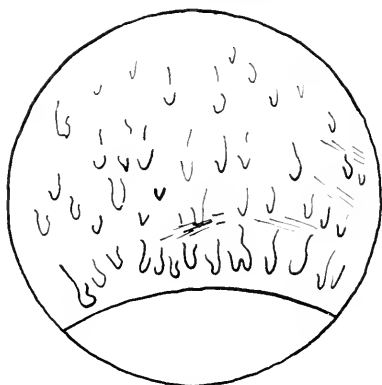


Fig. 4.

For determining the blood pressure, the capillaries situated in the neighbourhood of the base of a finger nail (see fig. 4) are the most suitable. The long capillaries farthest towards the nail generally run, however, at a deeper level than the others, and are not suitable for this determination.

The finger in question having been oiled about the base of the nail, and fastened on to the stand of the apparatus, the tension chamber is lowered until the above-mentioned *membrane*



Fig. 5.

touches the skin of the finger, but not so much that the metal mounting presses upon it (N. B. The membrane should not be too tightly stretched). By turning the chamber in the horizontal plane, it is adjusted so that the membrane lies parallel to the skin of the finger. The finger being rounded from side to side, and frequently also to some extent longitudinally (see fig. 5), it often happens that the membrane comes into contact with only a small surface of the skin, may be no larger than a square millimeter. And this is where observations for determination of the blood pressure are to be made.

The microscope is then focussed on the capillaries. They will, as a rule, be equally well visible as in ordinary capillaroscopy. In employing this method of blood pressure determination, one has to be content with *low magnification* — *objective I or II, ocular II* — so as to have in the field of vision the whole of the area of contact between the membrane and the skin. It is of course impossible to know, a priori, the exact portion of the skin that is most raised, or where the capillaries first begin to disappear. It may be useful first to make a test observation by low magnification (obj. I) in order to find the spot where the capillaries first disappear, when subsequently, using higher magnification (obj. II), the blood pressure in this spot can be determined with greater exactitude.

As air is being pumped into the tension chamber, which should be done by an assistant who at the same time watches the manometer, it will be seen that, when a certain pressure has been reached, the capillaries of some small area (sometimes in two or three different places) flatten out and become invisible. *This moment is noted to the assistant, who immediately reads of the manometer pressure.* If more air be pumped in, the pale, decapillarized spot will increase in size accordingly.

Here arises the question: Which pressure is then to be counted as »capillary tension»? And the answer is that it should be just the pressure needed for compressing the capillary (or capillaries) situated highest up against the membrane, i. e., the one (or those) first (or at the same time) disappearing. (As a rule 4 or 5 capillaries will be found to disappear simultaneously, and first.)

Fig. 6 shows a field of vision, of capillaries, at the moment

when the uppermost have disappeared; hence at the very moment I have given as the right one for reading of the manometer. On this occasion the pressure was 110 mm. H_2O .

It is well to observe for capillary tension two or three times running, and then to put down the mean as "capillary tension". The differences between the single readings will seldom be found to exceed 15 to 25 mm. H_2O .

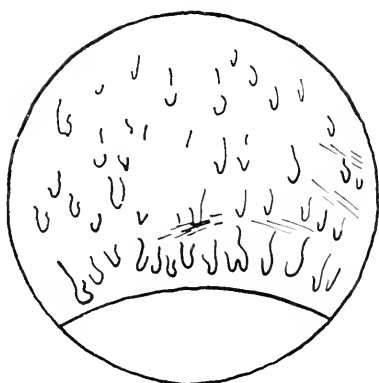


Fig. 6.

During the process of tension determination it may not infrequently be noticed that one capillary attenuates and disappears at a certain pressure, say 120 H_2O , whilst another immediately adjacent only disappears at a reading of 150 H_2O , or higher. How this can come about we understand if we look at Fig. 7, which illustrates how the capillaries run through the skin. The picture is borrowed from Stoehr's text-book of histology. We see how certain capillaries lie deeper in the skin than others.

Another circumstance capable of occasioning difficulties at the outset, is the presence of wrinkles in the skin just at the spot chosen for pressure determination. Then it may be found that certain capillaries (those at the bottom of a wrinkle) only become compressed at exceedingly high readings. In fact, if for instance we try to determine the tension in the capillaries situated furthest forward towards the nail — which, as has been mentioned, lie deeper down, as in a trench between two walls — we shall find that the capillaries never disappear at all. The membrane only presses on the walls, and cannot be made to descend to the capillaries lying at the bottom of the trench.

Occasionally it may happen that a capillary disappears but again apparently comes into view when the screw is turned down. This event, which was first noted by Ohnell, only takes place when capillaries run at right angles to the skin



Fig. 7.

surface, but never when they lie more horizontally. I have myself only observed it in one or two cases. In one case I ascertained for a fact that, on lowering the screw, I did not pick up the same capillary again, but a neighbouring one. Within each dermal papilla there are, as we know, two or three capillaries extending upward towards the surface of the skin, as is also seen from Fig. 7. If the one reaching highest

up be compressed and lost to view, it may happen that the observer subsequently, *at a lower level*, comes upon another, more deep lying one. But there is also the possibility that one first compresses the portion of a capillary *nearest the surface*, and then, on lowering the screw, again meets with *the deeper, not anaemized, portion* of the *same* capillary. It is obvious that greater pressure is required for compressing those deep-lying capillaries, seeing that in their compression the tissue above them has to be detruded.

As, however, the technique of my method aims at determining the exact amount of pressure needed for the compression of the capillaries nearest the surface, where the force expended in detruding the tissue is the least possible, it is evident this source of error is negligible. Besides, it is so extremely seldom met with. Nevertheless, it is as well to bear it in mind.

It is a great, cardinal mistake to direct one's observation only upon some particular, single capillary, and then to determine the pressure it takes to compress it. From what has already been said it is perfectly clear that, *a priori*, one cannot tell whether any particular capillary lies near the surface or deep down, on the top of an elevation or at the bottom of a depression. If one tries to determine the tension in arbitrarily chosen capillaries, one may find very great variations, from which one might be tempted to conclude, like Freudenthal, that it is impossible to obtain anything at all in the nature of a determinate record of the pressure used in capillary compression.

The variability found in Lombard's records of the compression of different blood vessels of the skin is therefore capable of explanation by his having compressed capillaries of different depths.

The pressure readings obtainable by the process here described and by means of the apparatus devised by me, vary in a certain degree in accordance with the position of the hand relative to the heart. When the hand is held at heart-level (by which I mean at a level which should not be lower than between 15 and 17 cm. below the collar bone) or higher, I have from my own experience — which has subsequently been verified by other workers — found the pressure readings lying between a minimum of 80, and a maximum of 200, mm. H₂O. Thus Secher, in examining 29 persons of normal health, obtained readings from 100 to 210 mm. H₂O, Mueller records in

20 normal cases pressure from 100 to 220 mm. H_2O , and Rominger in 60 healthy children 100 to 140 mm. H_2O . These normal amounts of pressure have also been recorded by Schoenfelder, Straub and Askenstedt. Ljungdahl and Ahlgren, from 420 detached observations on a number of persons, recorded the following results: 172 readings were below 100 mm. H_2O , 221 were between 100 and 200 mm. H_2O , and 27 exceeded 200 mm. H_2O . Of these 27 readings, 15 were taken on three different individuals, and in these the mean readings only slightly exceeded 200 mm., whilst the remaining 12 were casual readings on persons in whom the other readings were normal. These 12 readings are no doubt ascribable to some fortuitous errors in adjusting or reading the apparatus.

The results that Krauss has obtained with an apparatus of his own construction correspond with mine. Hooker's, and Danzer's, readings, on the other hand, are higher, but as their method differs essentially from mine, no commensurate results could be expected.

According to observations by Carrier and Rehberg, the blood pressure within the capillaries varies with changes of position relative the heart in the following manner. At levels higher than 7 to 10 cm. below the collar bone, the pressure is constant, whilst in lower positions it is increased by the amount of the hydrostatic pressure. This discovery of theirs I am able to confirm from my own experience as far as moderate changes of elevation are concerned. But if the finger upon which the observation is being made be suddenly lowered a considerable distance (say down to 50 cm. lower than the collar bone), its blood pressure certainly increases, but not proportionately to the hydrostatic pressure. After a few minutes the blood pressure recedes, ultimately registering slightly above the normal pressure readings I have indicated in the foregoing, as may be seen from the subjoined schedule:

Experiment No.	Finger at level below clavicle, cm.	Capillary-compressing pressure, mm. H_2O
I	3	120
	10	140
	18	210
	50	340, but, after a couple of minutes: 250

Experiment No.	Finger at level below clavicle. cm.	Capillary-compressing pressure, mm. H ₂ O
II	0	95
	7	105
	15	170
	22	250
III	3	100
	10	120
	12	140
	40	360,
		dropping to 240

If we compare the above amounts of capillary compression pressure with the figures obtained by Carrier and Rehberg in recording the blood pressure in the venous loop of capillaries, we should first of all remember that the amount of pressure recorded by my method is not the pressure within the capillary, but a higher pressure. That this is so, is partly because in the process of compression the skin has to be detruded, partly too, because the pressure needed for the compression of a vessel, and for squeezing the blood out of it, must always be in excess of the tension within the vessel. The pressure determined by my method would therefore correspond to the tension in the very smallest of the arterial branches, or, in other words, the pre-capillary tension.

Carrier and Rehberg determined the tension in the venous loop of capillaries as being between 45 and 75 mm. H₂O when the hand was held at a level relative to the heart where hydrostatic pressure did not contribute any increase. With the hand held at this height, I have in 15 cases of blood pressure determination recorded pressures ranging from 80 to 150 mm. H₂O. Thus, as might be expected, my pressure records are higher, but also present greater variations, which may be taken as being due to my method being less exact. When the hand is held at heart level, many subsequent workers besides myself have found that the pressure needed for capillary compression varies from about 80 to 200 mm. H₂O. It should then be noted that the words 'heart level' I have used would be equivalent to a height of about 5 to 17—18 mm. lower than the clavicle. With the hand at any of these levels, Carrier and Rehberg have recorded pressures between 40 and 160 mm. H₂O. *Their results and mine, obtained by the blood-tapping and the bloodless method, respectively, will thus be seen to agree pretty well.*

In a certain form of Bright's disease, where enhanced blood pressure is present, higher pressures are recorded in capillary compression (Mueller, Secher, Kylin). I am referring to what is called diffuse glomerulonephritis. The highest pressure I have recorded in this disease was 750 H_2O . Readings of 500 mm. H_2O and upwards have frequently been recorded. In another form called benign nephrosclerosis, capillary compression resistance is, on the contrary, normal (Mueller, Kylin, Secher), unless cardiac incompensation supervenes, in which case there will be an increase, although slight, in capillary tension.

Thus we see that in one of these forms of hypertonicity, i. e. diffuse glomerulonephritis, some lesion of the smallest vessels has set in. The presence of such lesion can also be proved by other methods of examining the capillary system. The Tuebingen school, for instance, have demonstrated typical changes in the texture of the capillaries, and their discoveries have been verified by several subsequent research workers, such as Volhard, Hahn, and others.

In this disease the capillaries undergo changes effecting their permeability. Fluids, singly, or with substances held in solution (including colloids, which should be kept back by healthy capillaries) penetrate the capillary walls more easily than under normal conditions, and, in consequence, albuminous oedema results. (Beckmann).

A variety of lesions of the capillary system, changes in structure, permeability and tension occur, as we see, in the disease known as diffuse glomerulonephritis; and in this connection it is of especial interest to note that all these lesions take place at an earlier stage than the urinary symptoms (albuminuria, cylinduria, haematuria). Vide: O. Mueller, Weiss, Volhard, Nonnenbruch, C. Mueller, Kylin and others.

Recognition of these facts have therefore led O. Mueller and the writer to support the theory put forward by Schlayer that what is called acute diffuse glomerulonephritis primarily is a diffuse capillary affection and not exclusively a form of renal disease.

Similarly, I have observed supra-normal resistance to capillary compression in chilblained fingers, where dilatation of the capillaries is also present, and cyanosis. Where capillary dilatation has been produced through mechanical stimuli, compression resistance will in like manner increase.

We have seen that the research work carried out into the physiology of the capillaries has had a revolutionizing effect on our conception of the mechanism of the vascular system. And we have also seen that the clinical form of this research has already made valuable gains. Thus early there would seem sufficient ground for asserting that diffuse glomerulonephritis, so-called, is primarily a diffusive disease of the capillary system. However, what has so far been done in the way of investigating capillary lesions, is but a beginning. There are many paths along which research may travel, and valuable knowledge should be obtainable, by capillaroscopy as well as by studying conditions governing the permeability and contractibility of diseased capillaries. And, among other technical processes designed for gaining insight, clinically and pathologically, into the diseases of the capillaries, the method here described may be deemed worthy of a place. In hoping that this method will become more widely known and used, I trust that it will be found to fill a want.

Bibliography.

- ASKENSTEDT, F. C. Kentucky med. journal 1922.
 BECKMANN, K. Oedemstudien. Deutsch Arch. f. kl. med., Bd 135 (1921).
 BIER, Arch. f. Pathol. Anat. u. Physiol. und klin. Med. 147 (1897).
 BASCH Ueber die Messung des Kapillardruckes. Wiener kl. Rundschau. 1900.
 — Experimentelle und klinische Untersuchungen über den Kapillardruck. Internat. Beiträge z. inneren Med. 1902, Bd 1.
 BASLER, A. Untersuchungen über den Druck in den kleinsten Blutgefäßen der menschlichen Haut. Arch. f. d. ges. Physiologie, Bd 144.
 — II Mitteilung Ibid 1914.
 CARRIER, E. B. Studies of the Physiology of capillaries. Amer. journ. of physiology. Vol. LXI.
 FRIEDENTHAL, H. Zeitschrift f. exper. Path. u. Ther., Bd. 19 (1918).
 GOLDMANN. Ueber die Beeinflussung des Blutdruckes in den Kapillaren. Arch. f. die gesamt. Physiologie, Bd. 159.
 HAGEN, W. Die Schwankungen im Kapillarkreislauf. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 14.
 HASEBROEK. Ueber den extrakardialen Kreislauf des Blutes. Jena 1914.
 HOCKER, D. R. Evidence of functional activity on the part of the capillaries and venules. Physiological Reviews, Vol. 1.
 — och DANZER. Determination of the capillary blood pressure in man. Amer. Journ. Physiol. 1920.

- KYLIN, E. Nagra kapillärtrycksstudier. Göteborg 1920.
- Studien über das Verhalten des Kapillardrucks. Zentralbl. f. inner. Med. 1920.
 - Eine Modifikation meines Kapillardruckmessers. Zentralbl. f. inner. Med. 1921.
 - Contributory to the question of peristaltic action in capillaries. Acta med. scand., Vol. LVII.
 - Ist die sogenannte acute diffuse Glomerulonefritis eine diffuse Gefässaction. Zentralbl. f. inner. Med. 1922.
 - Kann das Kapillarsystem als ein periferes Herz angesehen werden. Zentralbl. f. inner. Med. 1922.
 - Über die peristaltische Bewegungen in den Blutkapillaren. Klin. Wochenschr. 1923.
- KRAUSS, H. Der Kapillardruck. Samuel. klin. Vorträge. Neue Folge. Innere Med. Nr 237-39.
- KROGH, AUG. Journal of physiology, Vol. 52, 53, 55.
- KROGH och HARROP. Gpt. rend des séances de la soc. de biol. 84. A. 6, 1921.
- KROGH, A. Det kgl. Danske Videnskab. Selskab Biolog meddelelser 1: 6, 1918 och 3: 3 1921.
- V. KRIES. Ueber den Druck in den Blutkapillaren der menschlichen Haut. Berichte d. sächs. Ges. d. Wiss. 1875.
- LOMBARD, W. P. Der Blutdruck in den kapillaren und kleinen Venen der Menschlichen Haut. Zentr.-bl. f. Phys. 1911.
- LANDERER R. Zur Frage des Kapillardrucks. Zeitschr. f. kl. Med., Bd. 78.
- LJUNGDAHL och AHLGREN: Se KYLIN. Das Verhalten des Kapillardruckes. Zentralbl. f. inner. Med. 1920.
- MÜLLER, O. Die Kapillaren der menschlichen Körperoberfläche. Ferd. Enke. Stuttgart 1922.
- MEYER, S. Die muskularisierung der capillaren Blutgefässe. Anat. Anz., Bd 21 (1902).
- MAGNUS, G. Der Beginn der Entzündung im Bilde direkter Kapillarbeobachtung. Arch. f. kl. Chirurgie, Bd 120.
- NICKAU, B. Ergebnisse der Kapillarbeobachtung an der Körperoberfläche des menschl. Haut. Ergebnisse der inneren med. und Kinderheilk. 1922, Bd 22.
- NATANSON. Über das Verhalten des Kapillardruckes nach Massenumschnürungen. Inaug-Diss. Königsberg 1886.
- NÖNNENBRUCH, W. Zeitschr. f. kl. Med. 1919.
- PARRICIUS, W. Kapillarstudien bei Vasoneurosen. Deutsch. Zeitschr. f. Nervenheilkunde. Bd 72 (1921).
- PRIBRAM. Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr 45.
- ROUGET. Cpt. rend. de l'acad. d. sciences, 79, 1874.
- ROY och BROWN. Journ. of Physiologie 2, 1879-80.
- RÖTERMUND. Ueber den Kapillardruck bei Arteriosclerose. Inaug. Diss. Marburg 1904.
- ROMINGER, E. Untersuchungen über den Kapillardruck bei Kindern. Klinische Wochenschr. 1922.

- STRICKER. Untersuchungen über die kapillaren Blutgefäße, in der Nückhaut des Frosches. Sitzungsbericht. d. Kais. Akad. d. Wiss. Wien 1865.
- STEINACH oeh KAHN. Echte Kontraktilitet und motorische Innervation der Blutkapillaren. Pflügers Arch. Bd 97 (1903).
- SCHUR. Wiener klin. Wochenschr. 1919. Nr 50.
- SCHILLER, W. Ueber den Einfluss der Temperatur auf den Druck in den Kapillaren der Haut. Physiologisch. Zentralbl. 1911.
- STRAUB, H. Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. Abt. V. Teil 4. Heft. 2.
- SECHER, K. Klinische Kapillaruntersuchungen Acta med. scand. 1922. Vol. LVI.
- SCHÖNFELDER, T. se Kylin Eine Modifikation. Zentralbl. f. i M. 1921.
- SCHLAYER, K. Die Therapie der akuten Nefritis. Jahreskurse f. ärztliche Fortbildung. 1919.
- WIMTRUP, BJ. Beiträge zur Anatomie der Kapillaren. Zeitschr. f. Anatomie. Bd 65.
- VOLHARD, F. Die hematogenen Nierenkrankheiten. Springer 1918.
- ÖHNELL, H. Föreningens för invärtes medicin förhandlingar. Stockholm 1920.
-

Untersuchungen über das Blutbild bei Erythema nodosum

mit Hinblick auf die Ätiologie.

Von

Dr. phil. et med. WILHELM A. HOYER.

Mit 5 Textfiguren.

Inhalt:

- A. Plan der Arbeit.
- B. Untersuchungen über das Blutbild bei Erythema nodosum.
 - I. Methodik der Untersuchungen.
 - II. Ergebnis der Untersuchungen.
 - a) Bezüglich des roten Blutbildes.
 - b) Bezüglich des quantitativen weissen Blutbildes.
 - c) Bezüglich des morphologischen weissen Blutbildes.
 - III. Beziehungen des bei Erythema nodosum gefundenen Blutbildes zu den Blutbildern anderer Erkrankungen.
 - a) Vergleich mit Rheumatismus acutus.
 - b) Erythema nodosum als Infektionskrankheit sui generis.
 - c) Erythema nodosum als Symptomenkomplex bei verschiedenen Erkrankungen.
 - d) Erythema nodosum als Symptom einer Tuberkulose.
- C. Zusammenfassung der Ergebnisse.

A. Plan der Arbeit.

In dem verhältnismässig alten Streit um die Ätiologie des Erythema nodosum lassen sich zur Zeit vier Hauptrichtungen unterscheiden. Das Erythema nodosum wird angesehen entweder

a) als eine besondere Form des Rheumatismus acutus beziehungsweise als eine diesem nahestehende Krankheit, oder

- b) als eine besondere Infektionskrankheit sui generis, oder
- c) als ein Symptomenkomplex, der bei verschiedenen Krankheiten auftreten kann, oder
- d) als eine tuberkulöse Erkrankung, beziehungsweise als Symptom einer solchen.

Eine genauere Besprechung mit ausführlicher Literaturangabe hierüber findet sich bei HEGELER.¹ Von den in neuester Zeit erschienen Arbeiten führe ich VETLESENS² Arbeit, in der sich ebenfalls eine ausführliche Besprechung der betreffenden Literatur findet, an.

Die vorliegende Arbeit habe ich in der Absicht unternommen, womöglich durch eine genauere Untersuchung des Blutbildes bei Erythema nodosum ein pro oder contra für eine der oben angeführten Richtungen zu gewinnen. In der Literatur finde ich über das Blutbild nur eine kurze Angabe bei HEGELER (l. c.), auf die ich weiter unten zurückkommen werde. Es ist mir jedoch leider nicht möglich gewesen, die gesamte in Betracht kommende Literatur einzusehen, insbesondere waren mir die neuesten Bände der *Folia haematologica* nicht erreichbar.

I. Methodik der Untersuchungen.

Ich gebe zunächst einen kurzen Überblick über die Methodik meiner Untersuchungen. Das Blut wurde bei allen Patienten aus dem Ohrläppchen entnommen, und zwar fanden etwa $\frac{2}{3}$ der Blutentnahmen morgens vor dem 1. Frühstück statt, die übrigen bis vormittags um 11 Uhr, immer so, dass die Patienten 3—4 Stunden vor der Blutentnahme nichts gegessen hatten und mit Ausnahme einiger weniger in der Rekonvalescens befindlicher bettlägerig waren. Die Bestimmung des Hämoglobingehaltes erfolgte nach SAHLI. Weisse und rote Blutkörperchen wurden in der THOMA-ZEISS'schen Kammer gezählt, und zwar wurde die Gesamtlenkocytenzahl aus dem Mittel von mindestens 10 verschiedenen Zählungen eines ganzen Feldes gewonnen. Die Differentialzählung und Beobachtung besonderer Formen der einzelnen Leukocytenarten erfolgte auf

¹ HEGELER: Das Erythema nodosum. Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde, Bd. 12, S. 620 ff., 1913.

² VETLESEN: Erythema nodosum og tuberkulose. Norsk Magazin f. Lægevidenskaben, Nr. 10, S. 689 ff., 1921.

Objektträgerausstrichpräparaten, die meist nach der kombinierten JENNER-MAY-GIEMSA-Methode gefärbt waren. In einigen Fällen habe ich nur die GIEMSA'sche Färbung angewandt, in ganz wenigen die Färbung mit polychromem Methylenblau. Gezählt wurden mindestens 500 Leukocyten auf 2—3 verschiedenen Objektträgern, in etwa $\frac{2}{3}$ der Fälle jedoch 1.000.

Ich muss aus folgendem Grunde noch etwas näher auf die Technik dieser Zählungen eingehen. MEULENGRACHT¹ hat darauf aufmerksam gemacht, dass sich bei Objektträgerpräparaten die grösseren Zellen (Monocyten und auch polynucleäre Zellen) an den Seiten und dem Ende der ausgestrichenen Blutschicht ansammeln, während die Lymphocyten mehr in der Mitte des Präparates liegen. Er glaubt, dass die konkave Oberflache des Bluttröpfens im Winkel zwischen dem schräggestellten austreichenden Glas und dem Objektträger die grösseren Elemente des Blutes festhält, bis die letzten Reste des Tröpfens ausgestrichen sind, und daher hier am Ende am meisten gefunden werden. Von der Richtigkeit dieser Theorie bin ich zwar nicht ganz überzeugt, denn ich fand manchmal eine Vermehrung der grösseren Elemente auch an der Anfangsseite des Blutausstreiches. Immerhin war aber auch mir ab und zu bei Objektträgerpräparaten diese ungleiche Verteilung aufgefallen. Sie findet hauptsächlich bei langsamem Ausstreichen und bei verhältnismässig grossem Bluttröpfen statt. Sie lässt sich jedoch fast sicher vermeiden, wenn man den Bluttröpfen rasch und frühzeitig entnimmt, wenn man nur einen kleinen Tröpfen nimmt und ihn rasch austreicht. Ich habe mich der Sicherheit wegen vor der Auswertung jeden Präparates von der gleichmässigen Verteilung der Leukocyten überzeugt. War sie einmal nicht vorhanden, so habe ich entweder das betreffende Präparat nicht verwandt oder aber, in ganz seltenen Fällen, wenn mir kein anderes zur Verfügung stand, gleichviel Zellen am Rande und in der Mitte gezählt. Ich glaube deshalb auch nicht, dass es nötig sein wird, wenn man eine sorgsame Technik anwendet und die Möglichkeit des eben besprochenen Fehlers kennt, das Objektträgerpräparat, welches im übrigen dem Deckglaspräparat gegenüber so viele Vorteile bietet, zugunsten des letzteren zu verlassen.

¹ E. MEULENGRACHT: Bemerkungen zur Technik der Differentialzählung der weissen Blutzellen. *Acta medica Scandinavica*, Bd. 54, S. 283, 1921.

II. Ergebnisse der Untersuchungen.

Die Blutuntersuchungen wurden, soweit es meine Zeit zuliess, in den ersten Krankheitstagen jeden 2. bis 3. Tag gemacht, später in etwas grösseren Zwischenräumen.

Um möglichst alle äusseren Momente aus zuschalten, die des Blutbild beeinflussen konnten, erhielten die Patienten kein Medikament innerlich, sondern höchstens Umschläge auf die schmerzenden Körperteile.¹

a) Das rote Blutbild.

In etwa $\frac{2}{3}$ der Fälle konnte ich eine leichte Anämie feststellen, die teils schon im Fieberstadium auftrat, teils später während der Rekonvaleszenz. In einem Falle waren die niedrigsten Zahlen 3.500.000 Erythrocyten und ein Hämoglobingehalt von 50 % (SAHLI unkorrigiert), was einem Färbeindex von etwa 0.7 entsprechen würde. Der Grad der Anämie ging im allgemeinen der Schwere der Erkrankung parallel. Bei den stärkeren Anämien fand sich ab und zu ein polychromatophiler Erythrocyt, während im übrigen die roten Blutkörperchen normale Verhältnisse aufwiesen.

b) Das quantitative weisse Blutbild.

Die Gesamtleukocytenzahlen, die absoluten Zahlen der Lymphocyten, Monocyten, und der Eosino- und Neutrophilen, sowie deren Prozente gehen aus Tabelle I hervor. Die Zahlen der Kopfreihe geben die Krankheitstage an und zwar habe ich als 1. Tag den Beginn des Fiebers gerechnet, der meist ungefähr mit dem Beginn des Erythems zusammenfiel. Nach den Angaben der Patienten lagen diese beiden Zeitpunkte im allgemeinen nicht mehr als 1—2 Tage auseinander. Die Tage des Fieberabfalls und des Ablassens des Erythems sind dann bei jedem einzelnen Kranken besonders in der Tabelle ausgezeichnet.

Wie man sieht, besteht von Beginn des Erythems ab nur eine leichte Leukocytose oder gar nur hochnormale Leukocytenzahlen; die höchste Leukocytenzahl ist 13.100 (Fall 3).

¹ Nebenbei bemerkt, zeigte sich hierdurch die Heilungsdauer gegenüber der sonst gebräuchlichen Salicyltherapie als scheinbar unbeeinflusst.

Während des Erythems pflegen nun die Leukozyten langsam zu sinken, um die Zeit des Fieberabfalls in etwas stärkerer Masse. Darauf erfolgt meist noch ein geringer Anstieg und nach diesem lange Zeit etwas unregelmässige Zahlen in hochnormalen Grenzen, oder selten normale Zahlen.

Über die Zusammensetzung des weissen Blutbildes findet sich bei HEGELER (l. c.) die kurze Angabe, dass während des Fiebers und Erythems bei leicht erhöhten Gesamtleukozytenzahlen (9.000—12.000) die Neutrophilen in normalem Prozentsatz (durchschnittlich 74 %) die Lymphocyten etwas vermindert (durchschnittlich 20 %) und die Monocyten leicht vermehrt (3—15 % durchschnittlich 6.4 %) auftraten. Diesen Befund kann ich nur für einen Teil meiner Fälle (z. B. Fall 1—4) bestätigen, bei denen zu *Beginn des Erythems* die Neutrophilen 71.5, 68.67 und 61 %, die Lymphocyten 22, 21.5, 22.5 und 30 % und die Monocyten 5.5, 9.5, 13 und 7 % ausmachten.¹ In anderen Fällen aber waren die Neutrophilen zwar absolut in normaler oder niedrig normaler, relativ jedoch in verminderter Anzahl vorhanden (41—56, durchschnittlich 50 %). Die Lymphocyten wiesen dann eine deutliche relative und absolute Vermehrung auf (27 bis 44, durchschnittlich 36 %). Bei den Monocyten habe ich dagegen denselben Befund, allerdings in noch stärkerem Massstabe, wie HEGELER erhoben. Sie sind absolut und relativ vermehrt (7—19, durchschnittlich 11.5 %). Diese Monocytenvermehrung findet sich, wie ich nochmals betonen möchte, auch bei den oben erwähnten Fällen, die zu Beginn des Erythems keine oder nur eben angedeutete Lymphocytose aufwiesen.²

¹ Fall 18 und 19 sind von mir nicht während des Erythems untersucht. Aus den Krankengeschichten vom Dezember 1921 geht hervor, dass eine einmalige Blutuntersuchung zu Beginn des Erythems ebenfalls anscheinend den HEGELER'schen Angaben entsprach. Ferner zeigten 3 weitere nach Abschluss der Arbeit untersuchte Fälle etwa dasselbe Blutbild wie Fall 1 (Fig. 1).

² Es ist in neuerer Zeit vielfach behauptet worden, dass die Ansichten über das normale weisse Blutbild, bei dem die Neutrophilen etwas über $\frac{2}{3}$ der Gesamtleukozytenzahl ausmachen, falsch sind. A. v. BONSDOERFF (Finska Läkarsällskapets Handlingar, Bd. 56, S. 1471 ff., 1914) kommt sogar zu dem Resultat, dass im normalen Blut die Lymphocyten und Monocyten zusammen mit etwa 51 % die polymorphkernigen Zellen überwiegen. NÄGELL, SAHLI und PAPPENHEIM geben dagegen noch in ihren neuesten Auflagen (1919 und 1921) für die Neutrophilen 65—70 %, für die Lymphocyten 20—25 % und für die Monocyten 4—8 % an. Nach meinen eigenen, allerdings wenig zahlreichen Untersuchungen möchte ich bei vorsichtiger Schätzung 60 % für die Neutrophilen im allgemeinen als unteren normalen Grenzwert annehmen, für die Monocyten 4—8 % und für die Lymphocyten etwa 30 % als oberen Grenzwert. Vielleicht entspringen manche Angaben über die hohen normalen Lymphocytenzahlen aus der von MEULENGRACHT (l. c.)

Tabelle

Die Zahlen der obersten Reihe bezeichnen die einzelnen Krankheitstage, an denen die oberste Zahl die Gesamtlenkocytenanzahl = Le an, Ly = Lymphocyten, Mo = Monocyten, luten Zahlen, dann die Procentzahlen dieser Formen angeführt. Die Differenz zwischen den Basophilen. Die Linie über den Zahlen eines Falles gibt die Dauer des Fiebers an, 1—3 Tage, des Erythems vom 1—6 Tage, dann ein

Krank- heitstag	→	2	3	5	6	7	8
No. 1	Le		12,000		11,800		
	Ly		2,580 21.5		2,950 25		
	Mo		1,140 9.5		830 7		
	Ne		8,030 67		7,790 66		
	Eo		200 1.7		200 1.7		
No. 2	Le		10,000		7,500		7,000
	Ly		3,000 30		2,850 38		2,520 36
	Mo		700 7		450 6		700 10
	Ne		6,100 61		3,830 51		3,500 50
	Eo		100 1		340 4.5		250 3.5
No. 3	Le	13,100	11,800	10,900		9,800	
	Ly	2,950 22.5	2,130 18	2,400 22		2,260 23	
	Mo	1,700 13	1,300 11	1,090 10		880 9	
	Ne	8,120 62	8,020 68	7,300 67		6,520 66.5	
	Eo	300 2.3	290 2.5	110 1		100 1	
No. 4	Le	10,000		12,400			10,100
	Ly	2,200 22		2,730 22			2,320 23
	Mo	550 5.5		870 7			910 9
	Ne	7,150 71.5		8,670 70			6,750 67
	Eo	100 1		120 1			100 1
No. 5	Le	9,400		9,000			6,200
	Ly	2,960 31.5		2,700 30			1,860 30
	Mo	1,180 12.5		630 7			420 8
	Ne	5,080 54		5,490 61			3,760 60
	Eo	190 2		180 2			110 1.8
No. 6	Le	9,300		8,900		9,200	
	Ly	3,350 36		3,030 34		3,310 36	
	Mo	1,580 17		1,430 16		1,650 18	
	Ne	4,280 46		4,450 50		4,190 45.5	
	Eo	— 0		— 0		50 0.5	
No. 7	Le	9,500		8,900		7,000	
	Ly	3,990 42		3,830 43		2,590 37	
	Mo	1,050 11		980 11		700 10	
	Ne	4,230 44.5		3,920 44		3,570 51	
	Eo	190 2		130 1.5		100 1.5	

I.

Blutuntersuchungen vorgenommen wurden. In den Reihen der einzelnen Fälle gibt die Ne Neutrophile, Eo Eosinophile, und zwar sind in jedem Rechteck zuerst die absolute Gesamtleukozytenzahl und der Summe der Zahlen für die einzelnen Formen entspricht unter denselben die Dauer des Erythems. Z. B. Fall No. 6: Dauer des Fiebers vom Rezidiv mit Fieber und Erythem vom 15–19 Tag.

10	12	15	19	25	32	40	
11,000 3,080 28 990 9 6,810 62 110 1		8,600 3,010 35 860 10 4,560 53 150 1.7	8,700 2,960 34 700 8 4,780 55 250 2.8	9,900 3,460 35 690 7 5,440 55 270 2.7		8,000 1,920 24 480 6 5,440 68 160 2	Le Ly Mo Ne Eo
	6,600 2,440 37 730 11 3,170 48 200 3						Le Ly Mo Ne Eo
9,700 2,140 22 870 9 6,500 67 180 1.8		10,100 2,220 22 610 6 6,960 69 300 3	9,000 2,430 27 810 9 5,400 60 360 4		9,200 2,390 26 920 10 5,570 60.5 320 3.5		Le Ly Mo Ne Eo
		9,200 2,760 30 920 10 5,330 58 180 2					Le Ly Mo Ne Eo
	5,800 1,510 26 410 7 3,680 63.5 170 3						Le Ly Mo Ne Eo
9,800 3,240 33 1,370 14 5,100 52 50 0.5		10,200 3,260 32 610 6 6,260 61.5 50 0.5		6,900 1,930 28 970 14 3,860 56 140 2			Le Ly Mo Ne Eo
7,800 2,110 27 550 7 4,990 64 120 1.5	7,100 2,560 36 500 7 3,980 56 70 1	6,000 2,400 40 420 7 3,060 51 120 2	6,500 2,210 34 780 12 3,350 51.5 130 2	7,600 2,130 28 530 7 4,830 63.5 80 1	6,800 2,380 35 550 8 3,810 56 70 1	6,100 2,320 38 610 10 3,050 50 110 1.8	Le Ly Mo Ne Eo

Tabelle I.

Krank- heitstag	4	6	7	8	10	12
No. 8	Le Ly Mo Ne Eo	10,000 4,000 40 700 7 5,100 51 150 1.5		7,800 2,970 38 550 7 4,140 53 120 1.5	7,000 2,800 40 560 8 3,500 50 100 1.5	
No. 9	Le Ly Mo Ne Eo	8,600 2,320 27 1,550 18 4,560 53 170 2	9,900 2,970 30 1,785 18 4,950 50 150 1.5	9,700 2,910 30 1,650 17 4,950 51 150 1.5		9,900 2,470 25 1,880 19 5,350 54 200 2
No. 10	Le Ly Mo Ne Eo				10,200 4,280 42 1,530 15 4,280 42 50 0.5	
No. 11	Le Ly Mo Ne Eo		9,000 3,960 44 1,260 14 3,690 41 90 1		9,300 4,090 44 1,210 13 3,910 42 90 1	
No. 12	Le Ly Mo Ne Eo	9,700 3,400 35 1,170 12 5,100 52.5 50 0.5		9,200 3,130 34 920 10 5,060 55 75 0.5		8,500 2,980 35 680 8 4,680 55 170 2
No. 13	Le Ly Mo Ne Eo			6,000 1,980 33 660 11 3,260 54.5 60 1		7,600 2,430 32 840 11 4,250 56 80 1
No. 14	Le Ly Mo Ne Eo	9,200 2,580 28 920 10 5,430 59 230 2.5	8,800 3,080 35 880 10 4,660 53 180 2	8,300 2,820 34 660 8 4,560 55 210 2.5		8,000 3,680 46 400 5 3,680 46 200 2.5
No. 15	Le Ly Mo Ne Eo					

(Fortsetzung.)

14	17	21	26	32	40	50	
9,800							Le
4,270 43.5							Ly
730 7.5							Mo
4,560 46.5							Ne
200 2							Eo
	9,300	9,500		9,600			Le
	3,160 34	3,140 33		3,070 32			Ly
	1,300 14	1,310 14		860 9			Mo
	4,690 50.5	4,840 51		5,370 56			Ne
	90 1	190 2		260 2.5			Eo
7,200	7,400						Le
2,770 38.5	2,890 39						Ly
1,010 14	960 13						Mo
3,310 46	3,400 46						Ne
70 1	110 1.5						Eo
10,100	8,100		6,400	8,000	6,800		Le
4,240 42	3,240 40		2,240 35	3,280 41	2,240 33		Ly
1,210 12	890 11		700 11	960 12	750 11		Mo
4,440 44	3,650 45		3,330 52	3,680 46	3,670 54		Ne
180 1.5	280 3.5		120 1.5	80 1	120 1.5		Eo
	7,200						Le
	2,450 34						Ly
	590 7						Mo
	4,030 56						Ne
	220 3						Eo
7,300	7,600		6,000				Le
2,260 31	2,280 30		1,920 32				Ly
590 8	530 7		660 11				Mo
4,310 59	4,630 61		3,300 55				Ne
130 1.5	150 2		120 2				Eo
8,200	7,800		9,900	7,300	8,800		Le
3,120 38	3,200 41		3,960 40	3,140 43	3,780 43		Ly
660 8	550 7		600 6	580 8	440 5		Mo
4,100 50	3,820 49		4,750 48	3,360 46	3,950 41.5		Ne
250 3	200 2.5		600 6	220 3	620 7		Eo
	10,000	9,300	8,000	8,600			Le
	2,100 21	2,050 22	2,200 27.5	2,150 25			Ly
	800 8	740 8	560 7	520 6			Mo
	7,000 70	6,420 69	5,120 64	5,760 67			Ne
	70 0.7	70 0.5	100 1.2	130 1.5			Eo

Tabelle I. (Fortsetzung.)

Krank- heitstag	3	4	7	10	80	100	
No. 16	Le Ly Mo Ne Eo	10,000 3,800 38 600 6 5,300 53 200 2	9,200 3,500 38 640 7 4,780 52 180 2	8,800 3,170 36 880 10 4,400 50 310 3.5			Le Ly Mo Ne Eo
No. 17	Le Ly Mo Ne Eo		8,400 2,560 30.5 970 11.5 4,700 56 170 2	8,000 2,560 32 960 12 4,320 54 140 1.8			Le Ly Mo Ne Eo
No. 18	Le Ly Mo Ne Eo	12,000 2,400 20 720 6 8,750 73 120 1				6,600 1,300 20 660 10 4,420 67 170 2.5	Le Ly Mo Ne Eo
No. 19	Le Ly Mo Ne Eo	7,200 1,800 25 360 5 4,900 68 110 1.5				7,000 2,170 31 1,050 15 3,570 51 210 3	Le Ly Mo Ne Eo
No. 20	Le Ly Mo Ne Eo				5,000 1,850 37 450 9 2,650 53 50 1		Le Ly Mo Ne Eo

Bis zum Ende des Fiebers und Erythems bleibt nun die Zusammensetzung des Blutbildes etwa dieselbe, oder die Neutrophilen fallen sogar noch, beziehungsweise stellt eine Lymphocytose sich bei den Fällen mit anfänglicher Vermehrung der Neutrophilen jetzt ein.

In der Rekonvaleszenz bleibt dieses Verhältnis noch lange Zeit dasselbe. Häufig kommt um die Zeit des Fieberabfalls, zusammenfallend mit der oben (S. 591) erwähnten Gesamt-leukocytenverminderung eine kurz dauernde weitere Vermin-

aufgedeckten Fehlerquelle. Bei einer unterernährten, beziehungsweise hungernden Bevölkerung, wie z. B. zur Zeit in Deutschland, scheinen allerdings nach neuesten Untersuchungen die Lymphocytenprocente bedeutend erhöht zu sein. Doch kommt dies für meine Fälle natürlich nicht in Betracht.

derung der Neutrophilen vor, ab und zu unter normale Zahlen. Schon in den nächsten Tagen ist aber das Verhältnis der einzelnen Leukocytenformen wieder dasselbe wie um das Ende des Erythems, meist bei etwas niedrigerer Gesamtleukocytenzahl.

Sehr häufig kann man nun in den ersten 14 Tagen nach Fieberabfall eine weitere Steigerung der Lymphocyten und besonders auch (relativ) der Monoocyten beobachten. Und zwar liegt hier meist der Monoocytenhöhepunkt kurze Zeit vor dem Lymphocytenhöhepunkt. Diese Monoocytose und Lymphocytose kann sich aber auch noch wochenlang bei nicht ganz regelmässigen Einzel- und Gesamtleukocytenwerten halten. Ja, wie Fall 18, 19, 20 zeigen, kann noch nach mehr als 3 Monaten eine erhöhte Monoocytenzahl bei 19 und 20 auch eine erhöhte Lymphocytenzahl bestehen. (Ursache Eryth. nod.)

Es wären noch die Eosino- und Basophilen zu besprechen. Die letzteren treten während der ganzen Krankheit in normaler Zahl (0—1 %) auf. Dies ist nicht der Fall mit den Eosinophilen. In einem Fall (No. 6) konnte ich sie zur Zeit des Fiebers nicht auffinden; in den meisten anderen Fällen waren sie vermindert. Sie waren dagegen nach Fieberabfall bis auf 4.5 % vermehrt, bei Fall 14 ausserdem nach einer neuen Fieberperiode ohne Erythem sogar auf 7 %. Sonst finde ich während des Fiebers 1—2 %, in der Rekonvaleszenz 2.5 bis 5 %.

In Fig. 1—3 habe ich das Verhalten der Leukocyten der Fälle 1, 7 und 14 graphisch dargestellt; die Kurven erklären sich selbst.

Fig. 1 und 3 zeigen die anfängliche Vermehrung der Neutrophilen und deren Abfall während des Erythems. Während nun in Fig. 1 die Tendenz zur Wiederherstellung des normalen Leukocytenbildes sich um den 40. Tag herum deutlich zeigt, gehört Fig. 3 einem der Fälle an, die noch lange in die Rekonvaleszenz hinein, die hohen Lymphocytenprozent bewahren. Fig. 2 zeigt einen Fall, bei dem schon am 2. Erythemtage die Neutrophilen- und Lymphocytenzahlen fast gleich sind.

Fig. 4 zeigt eine ideale Kurve, wie sie sich mir etwa aus dem Durchschnitt meiner Fälle darstellt. Der erste Teil der Kurve, bis nach dem Auftreten des Erythems ist hypothetisch. Es ist mit grosser Wahrscheinlichkeit anzunehmen, dass auch bei den Fällen mit frühzeitiger Lymphocytose dieser Lymphocytose eine Vermehrung der Neutrophilen im Inkubations-

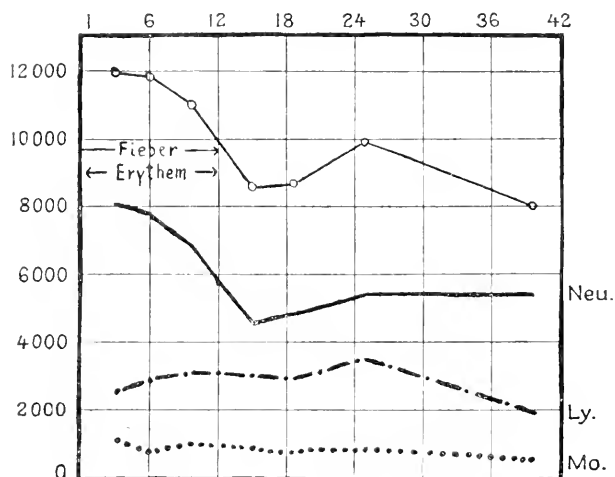


Fig. 1. Leukocytenkurve von Fall No. 1 auf Tabelle I und II.

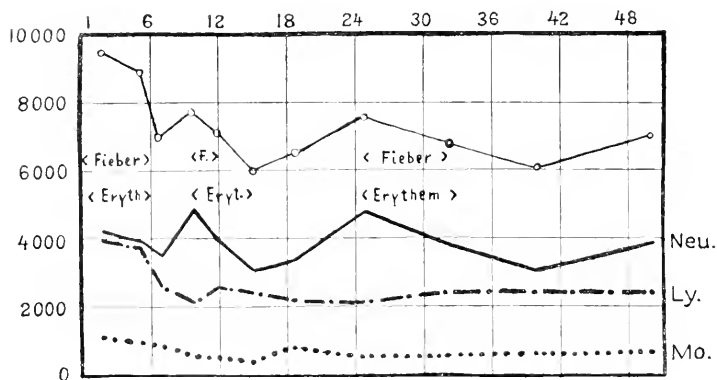


Fig. 2. Leukocytenkurve von Fall No. 7 auf Tabelle I und II. In Fig. 1—4 geben die Ordinaten die Zahlen für die einzelnen Leukocytenformen an, die Abszissen die Krankheitstage vom 1. Erythementage an gerechnet. Die Kurven der Eosino- und Basophilen sind nicht eingezeichnet, weil sie bei dem kleinen Massstabe zu undeutlich wären.

— = Neutrophile, - - - = Lymphocyten, = Monocyten,
 o = Gesamtleukocyten.

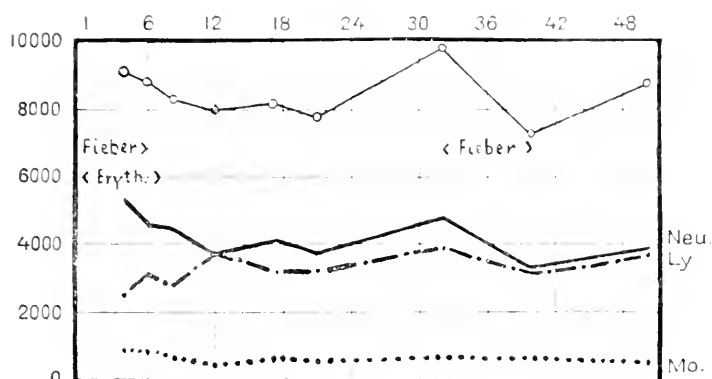


Fig. 3. Leukocytenkurve von Fall No. 14 auf Tabelle I und II.

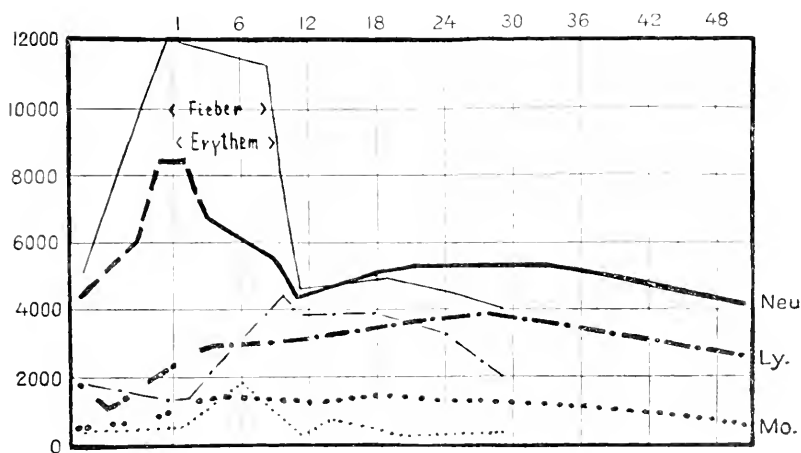


Fig. 4. Ideale Durchschnittskurve von Erythema nodosum. Die dicken Striche entsprechen Er. nod., die dünnen einem Fall von Rheumatismus acutus, zum Vergleich. Der Übersichtlichkeit halber sind die Gesamtleukocytenkurven weggelassen.

stadium oder am 1. und 2. Erythemtage vorausgeht. Denn es steht wohl heute ziemlich fest, dass jeder infektiösen oder toxischen Lymphocytose eine Vermehrung der Neutrophilen vorangeht (s. NÄGELI¹ u. a.). Wie aus Tabelle I und Fig. 1—3 hervorgeht, habe ich leider keinen einzigen Fall von Erythema nodosum im Inkubationsstadium zur Verfügung gehabt. Oft kamen die Fälle sogar erst in den letzten Tagen des Erythems. Die verhältnismässig leichten Beschwerden der Krankheit sind eben Schuld daran, dass die Patienten den Arzt so spät aufsuchen. Ebenso konnte ich leider nur eine kleine Anzahl von Patienten längere Zeit nach der Krankheit beobachten, da die starke Belegung der Klinik dazu zwang, die Patienten möglichst frühzeitig zu entlassen. In einem Fall (No. 7) habe ich wenigstens längere Zeit vor dem Erythem, in gesunden Tagen, ab und zu Blutuntersuchungen angestellt, damals in der Absicht, ein Vergleichsbild für die vorliegenden Abweichungen vom Normalen zu gewinnen, leider jedoch nicht während der letzten Zeit vor der Erkrankung. Immerhin ist der Vergleich des Blutbildes desselben Menschen zu gesunder Zeit vor der Erkrankung und während derselben nicht ohne Wert, besonders auch wegen der im Verhältnis zu anderen Krankheiten ja nur geringen aber doch deutlichen zahlenmässigen Abweichungen bei Erythema nodosum vom Normalen. In diesem Zusammenhang weise ich nochmals auf die Anmerkung 2 S. 591 hin: dieser Fall zeigt in gesundem Zustande vor der Krankheit 69 % Neutrophile, 23 % Lymphocyten und 5 % Monocyten; während des Erythems dagegen 44 % Neutrophile, 42 % Lymphocyten und 11 % Monocyten.

Rezidive liessen (siehe z. B. Fig. 2) meist eine schwächere Wiederholung der eben beschriebenen Veränderungen im Blutbild erkennen, das heisst, kurz vor beziehungsweise zu Beginn des Rezidivs eine Vermehrung der Neutrophilen, dann eine solche der Monocyten und Lymphocyten.

c) Das morphologische weisse Blutbild.

Ich komme nun auf das morphologische Verhalten der einzelnen Leukocytenformen zu sprechen.

¹ NÄGELI, Die Leukocyten. Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten, Bd. 8, S. 79 ff., 1918 und NÄGELI, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 1919.

Unter den Neutrophilen fielen mir besonders während des Erythems und kurz nachher zahlreiche stabkernige Zellen auf (Fig. 5, Abb. 1—4), sowie wenige jungkernige. Es findet also eine Verschiebung des neutrophilen Blutbildes nach links im ARNETH'schen¹ Sinne statt. Besonders stark war sie nicht. Immerhin war doch bei den meisten Fällen die Zahl der stabkernigen etwa $\frac{1}{3}$ der normalen segmentkernigen Zellen. Dagegen traten diese jungen (beziehungsweise degenerierten) neutrophilen Zellen nicht in der Masse auf, dass sich eine nennenswerte Zahl von Myelocyten fand. Ich sah Myelocyten nur in Ausnahmefällen ganz vereinzelt. Diese Linksverschiebung des neutrophilen Blutbildes stützt wohl auch meine Annahme, dass bei Erythema nodosum um die Zeit des Erythem-Beginnes eine neutrophile Leukocytose bestehen muss (denn dies Linksverschiebung fand sich auch bei den Fällen, bei denen ich nur Lymphocytose beobachtete). Ich neige dazu, diese Verschiebung als Ausdruck einer Regeneration bis ursprünglicher Vermehrung der Neutrophilen anzusehen.²

Im Laufe der Rekonvaleszenz nahmen diese einfacheren Formen zugunsten der polymorphkernigen Neutrophilen wieder ab. Doch konnte ich selbst bei den beiden Spätbeobachtungen (Fall 18 und 19), also etwa 3 Monate nach dem Erythem noch eine abnorm hohe Anzahl stabkerniger Zellen feststellen (Ursache Erythema nodosum?).

Ich habe des weiteren eine Anzahl Präparate auf Jodophilie untersucht und zwar nach der ERLICH'schen Methode.³ Die Probe fiel negativ aus. Weder bei den Neutrophilen noch bei den Monoeyten zeigte sich eine nennenswerte Affinität zu Jod.

¹ Die Originalmethode ARNETH's zur Bestimmung dieser Linksverschiebung ist bekanntlich ausserordentlich umständlich und langwierig: er verlangt für die Auszählung der Neutrophilen ihre Eingliederung in 5 Hauptklassen mit zahlreichen Unterabteilungen. Eine wesentliche Vereinfachung und dadurch bedeutende Übersichtlichkeit bietet die SCHILLING'sche Abänderung dieser Methode (Zeitschr. f. klinische Medizin, Bd. 89, S. 1 ff., 1920). SCHILLING teilt die abnorm einfachen Neutrophilen in 3 Klassen: Myelocyten, Jungkernige und Stabkernige, die er den normalen Segmentkernigen gegenüberstellt. Er führt sehr überzeugende Beispiele für den Wert seiner Methode an den Blutbildern verschiedener Krankheiten an.

² Man könnte die Verschiebung möglicherweise auch als eine degenerative, also toxisch-paralytische (dann vielleicht auch ohne vorübergehende Vermehrung der Neutrophilen) oder als eine gemischt degenerativ-regenerative auffassen. Die hier berührten Fragen und die zu ihrer Erklärung aufgestellten Theorien sind noch so im Fluss, dass ich kein sicheres Urteil abgebe. Siehe hierüber SCHILLING (l. c.), NÄGELI, Blutkrankheiten S. 223 und PAPPENHEIM, die Blutveränderungen usw. in KRAUS und BRUGSCH, Spez. Pathologie und Therapie, Bd. 8, S. 35 ff., 1918.

³ NÄGELI, Blutkrankheiten S. 108—110. Die frischen luftgetrockneten Präparate werden kurze Zeit Joddämpfen ausgesetzt und dann in Lävulosesyrup untersucht.

Bei den Lymphocyten zeigten sich besonders in den letzten Tagen des Fiebers und einige Tage darüber hinaus eine ziemliche Anzahl grösserer jung- beziehungsweise zartkerniger Zellen (Fig. 5, Abb. 5—8). Es waren nicht eigentlich grosse Lymphocyten, also meist nicht von der Grösse eines Monocyten. Doch war ihr Kern bedeutend grösser als ein Erythrocyt und zeigte häufig ein zartes Chromatingerüst. Ferner traten buchkernige Zellen in grösserer Anzahl auf (Fig. 5, Abb. 9—11). Auch Radkernzellen (Fig. 5, Abb. 11?, 12 und 13) und Plasmazellen (Fig. 5, Abb. 15 und 16) wurden oft beobachtet.

Ich will für diese besonderen Formen keine Prozentzahlen angeben, einmal, weil ihre Anzahl ziemlich schwankend war, andererseits waren die Übergänge dieser Zellen zu einander und zu normalen Zellen oft so fliessend, dass ich mich genauerer Zahlenangaben enthalten muss.

Im Laufe der Rekonvaleszenz nahmen diese abnormen Zellen deutlich ab und die Lymphocyten zeigten nun häufig ein besonders breites Plasma.

Bei den Monocyten waren ebenfalls während des Erythems und kurz nachher zahlreiche zart- und jungkernige Zellen zu beobachten, und zwar überwogen zu dieser Zeit die mehr rundkernigen die gelappten Formen. Es war mir in diesem Stadium manchmal nicht sicher möglich, alle Monocyten von grösseren Lymphocyten zu scheiden (Fig. 5, Abb. 8?). Im Laufe der nächsten 14 Tage nach Fieberabfall war dies leicht, es kehrte sich nun das Verhältnis der beiden Monocytenformen um, es überwogen die gelappten Formen, teilweise ganz bedeutend. Sie nahmen oft ganz abenteuerliche Gestaltungen an (Fig. 5, Abb. 19—21). Ich habe sogar einige Monocyten beobachtet, bei denen zwei völlig getrennte Kernhälften vorhanden waren, und es ist mir manchmal nicht gelungen, eine Brücke zwischen diesen zu erblicken (Fig. 5 Abb. 22). Abb. 24 stellt ein rotes Blutkörperchen dar, das zum Grössenvergleich mit den übrigen Formen wiedergegeben ist. Vergrösserung 1:1,000.

III. Beziehungen des Blutbildes von Erythema nodosum zu den Blutbildern anderer Erkrankungen.

Ich habe nun zu der Frage Stellung zu nehmen, wie sich das hier beschriebene Blutbild des Erythema nodosum zu dem



Fig. 5.

W. Hoyer gez.

der verschiedenen Krankheiten, die zu Beginn der Arbeit als mögliche Ursachen desselben angegeben wurden, verhält. Soweit es dafür von Interesse ist, werde ich auch einige Angaben über die klinischen Verhältnisse der von mir beobachteten 20 Fälle machen. (Siehe hierzu auch Tab. II. Die Nummern der einzelnen Fälle entsprechen einander in Tabelle I und II.)

a) Vergleich mit Rheumatismus acutus.

In Fig. 4 ist zum Vergleich mit der Erythemakurve auch die Kurve eines Falles von Rheumatismus acutus eingezeichnet. Die Kurve kann wohl als typisch für diese Krankheit gelten, und stimmt auch mit den Angaben von SAHLI (l. c.) und NÄGELI (l. c.) und anderen gut überein. Es springen folgende Unterschiede zwischen den beiden Kurven ins Auge. Beim Rheumatismus besteht während des Fiebers eine merkliche höhere Gesamtleukocytose als beim Erythema nodosum (im Verhältnis zu anderen Infektionskrankheiten ist sie natürlich auch nur gering). Beim Rheumatismus sind die Neutrophilen stärker vermehrt, die Lymphocyten stärker vermindert; der Abfall der Neutrophilen erfolgt fast immer erst zur Zeit des Fieberabfalls. Die Monozytose ist eine kurz dauernde und hat ihren Höhepunkt zu gleicher oder wenigstens fast zu gleicher Zeit wie die Vermehrung der Neutrophilen. Beim Erythema dagegen fällt die neutrophile Leukocytose in das Inkubationsstadium (wahrscheinlich) oder in die allerersten Fiebertage und in den letzten Fiebertagen ist fast immer schon eine deutliche Lymphocytose vorhanden. Die Monozytose hat hier ihren Höhepunkt später. Schliesslich ist die Rückkehr zum normalen Blutbild beim Rheumatismus eine raschere. Ausserdem findet beim Rheumatismus keine Linksverschiebung des neutrophilen Blutbildes statt.¹ Mangels genügend zahlreicher eigener diesbezüglicher Blutuntersuchungen will ich das Nichtauffinden von Plasmazellen bei Rheumatismus acutus nicht zu hoch bewerten; doch finde ich hierüber auch in der Literatur keine Angaben. Nach dem Blutbilde zu urteilen, erscheint mir also, auch ohne diesen letzten Punkt, der Schluss auf einen Zusammenhang zwischen beiden Krankheiten nur schwer möglich zu sein.

¹ Vergleiche auch SAHLI (l. c. S. 400) und SCHILLING: Das Blutbild und seine klinische Verwertung S. 95, 1922. (Erst nach Abschluss dieser Arbeit erschienen.)

Tabelle

					T u b e r k u l ö s e		
	Alter	Abstammung (Familie)	Beruf	Stadtan- enthalt	Familie	eigene frühere	eigene jetzige
No. 1 ♀	23	Kaufmanns	Schwester 3 4 Jahr	Mehrere Ge- nerationen	—	—	—
No. 2 ♂	20	Bauern	Land- händler	—	—	—	—
No. 3 ♀	21	Bauern	Schwester 1 3 J.	4 Monate	1 Mutter- geschwister	Vor 4 J. Pleuritis	Röntgen: pleur. Schwarten
No. 4 *	19	vom Lande	Dienst- mädchen	3 Jahre	—	—	—
No. 5 ♀	22	Hand- werker	Schwester 3 4 J.	1 Generat.	—	—	Röntgen: —
No. 6 ♀	26	Arzt	Schwester 1 2 J.	Mittelstadt 1 2 J. Grossst.	—	—	Röntgen: Hilusdr.
No. 7 ♂	32	Gelehrten	Arzt	3 Generat.	—	1921 Röntgen	Röntgen: Hilusdr.
No. 8 *	24	Hand- werker	Näherin	1 Generat.	—	—	—
No. 9 ♀	26	Bauern	Schwester 1 J.	2 Jahre	—	—	—
No. 10 ♀	20	Hand- werker	Dienst- mädchen	1 Generat.	—	—	—
No. 11 ♀	28	vom Lande	Schwester 3 4 J.	3 Jahre	1 Bruder? 9 gesund	—	—
No. 12 *	46	vom Lande	Dienst- mädchen	15 Jahre	—	—	—
No. 13 ♀	29	Bauern	Schwester 1 2 J.	9 Jahre	1 Mutter- geschwister	—	—
No. 14 ♀	16	Hand- werker	Näherin	1 Generat.	—	—	—
No. 15 ♀	21	vom Lande	Dienst- mädchen	1 Jahr	—	—	Röntgen: infiltr. d.
No. 16 ♀	16	Arbeiterstochter		1 Generat.	—	—	—
No. 17 *	25	?	Stud. med.	?	—	—	—
No. 18 *	21	vom Lande	Schwester 1 2 J.	1 2 Jahr	—	—	später Pleuritis
No. 19 ♀	22	vom Lande	Schwester 1 2 J.	1 2 Jahr	—	—	—
No. 20 ♀	19	Hand- werker	Kinder- fräulein	10 Jahre	—	—	später Pleuritis

II.

B e l a s t u n g		Rheumat. acut.		Infektions- möglichkeit mit Eryth. n	Muskel u. Gelenk- schmerzen	Bemerkungen
Körperbau (habit. phthis?)	Pirquet	früher	jetzt			
normal	—	—	—	? siehe S. 607	—	
normal	+	—	—	? > > >	Beide Knie	
normal	++	—	—	Zimmer- genoss. v. 5	Waden	
kräftig	— ?	—	—	—	Fussgelenk.	Angebl. vor 2 Jahren Er. n.
sehr kräftig	++	Vor 6 Jahr.	—	Er. nod. 14 Tage n. 3	Waden Knie	
etwas schwächl.	+	—	—	? siehe S. 607	Oberarm. Waden	
kräftig	+ früher —	—	—	Kontakt mit Eryth. nod.- Patienten	Rücken Oberarme Oberschenk.	
kräftig	+	—	—	—	—	1910 Pneumon. 1918 Grippe
sehr kräftig	++	—	—	—	Füsse Kniegelenk.	1 Bruder hatte Er. nod.
kräftig	++	—	—	—	Füsse Waden	Angina vor d. Eryth.
sehr kräftig	++	—	—	Zimmer- genoss. v. 13	Knie Waden	
kräftig	— ?	—	—	—	—	Angina vor d. Eryth.
normal	+	—	—	Er. nod. 3 Woch. n. 11	Rücken	1918 Grippe
etwas schwächl.	+	—	—	—	Fussgelenk.	
etwas schwächl.	++	—	—	—	Beinmuskeln	2 Brüder hatten Er. nod.
normal	+	—	—	—	Füsse Knie	1918 Grippe
normal	+	—	—	—	Waden Arme	
kräftig	++	—	—	? siehe S. 607	Beinmuskeln	
normal	+	—	—	? siehe S. 607	Knie	
normal	+	—	—	—	Füsse Knie	

b) *Erythema nodosum* als Infektionskrankheit sui generis.

Es ist weiter zu besprechen, ob man nach dem Blutbilde das *Erythema nodosum* als eine Infektionskrankheit sui generis ansehen kann. Es finden sich manche Parallelen zu den Blutbildern einiger Infektionskrankheiten und zwar besonders solcher, die ebenfalls mit einer Hautaffektion einhergehen. Ich möchte hier herausgreifen Morbilli und Rubeolae, bei denen z. B. die neutrophile Leukocytose auch in die Inkubationszeit beziehungsweise in die ersten Tage der Hautaffektion fällt, während kurz nach Ausbruch derselben eine Lymphocytose, oft auch wie bei Rubeolae eine Monocytose auftritt. Bei anderen, wie bei Variola und Varicellen, tritt neben frühzeitiger Lymphocytose auch eine starke Monocytose auf. Es zeichnen sich Rubeolae durch ausserordentlich starkes Auftreten von Plasmazellen aus, die wie oben (S. 602) erwähnt, beim *Erythema nodosum* nicht in so grosser Zahl vorkommen: Variola und Varicellen zeigen zahlreiche Myelocyten, die auch bei Morbilli keine Seltenheit sind, während sie beim *Erythema* fehlen. Siehe NÄGELI (l. c.).

Das Verhalten der Eosinophilen bei *Eryth. nod.* liesse sich ebenfalls zum Vergleich heranziehen.

Das Blutbild des *Erythema nodosum* zeigt also Parallelen zu manchen anderen Infektionskrankheiten und man könnte es wohl selbst auch als eine solche auffassen.

Klinisch spricht dafür auch die häufige Angabe von Fällen, die auf Ansteckung hindeuten; unter anderen auch bei HEGELER (l. c.). Auch unter meinen 20 Fällen kann ich wenigstens 3 anführen, die diese Anschauung nahe legen (siehe Tab. II): Fall 3, 5 und Fall 11, 13 bewohnen dasselbe Zimmer als Krankenschwestern und es trat bei Fall 5 und 13 das *Erythema* je 14 und 21 Tage nach der Erkrankung der Zimmergenossin auf. Besonders auffallend erscheint mir aber meine eigene Erkrankung an *Erythema nodosum* (Fall 7 in den Tabellen), die bei meinem Alter und Geschlecht wohl zu den Seltenheiten zählen dürfte. Das *Erythema* trat bei mir selbst in einwandfreier und ziemlich schwerer Form zum Schluss meiner Untersuchungen auf, die mich naturgemäss in häufigen Kontakt mit den übrigen Fällen geführt hatten.¹ Unter den Patienten fin-

¹ Ich erinnere mich auch, dass ich mich etwa 10 Tage vor Ausbruch des *Erythems* an der abgebrochenen Kante eines mit frischem *Erythem*blut bedeckten

den sich noch mehrere andere Schwestern, die auf derselben Station zusammen arbeiteten und auch kurz nacheinander Erythema nodosum bekamen. Schliesslich sei noch das gehäufte Auftreten des Erythema nodosum zu bestimmten Jahreszeiten als Parallele zu anderen Infektionskrankheiten angeführt. Meine Fälle verteilen sich wie folgt auf die einzelnen Monate des Frühjahrs 1922: Dezember 1921: 2, Januar 1922: 1, Februar 1922: 2, März: 4, April: 6, Mai: 4, Juni: 1.

c) **Erythema nodosum als Symptomenkomplex bei verschiedenen Erkrankungen.**

Weiter komme ich auf die zu Beginn der Arbeit erwähnte Ansicht zurück, die das Erythema nodosum als einen Symptomenkomplex ansieht, der bei verschiedenen Krankheiten auftreten kann. Bei HEGELER (l. c.) findet sich eine ausführliche Zusammenstellung über Auftreten bzw. Zusammentreffen von Erythema nodosum nach gewissen Arzneien und mit Masern, Scharlach, Typhus, besonders aber mit Meningitis cerebrospinalis. Diese letztere Beobachtung ist auch gemacht von CHEVREL und BOURDONNIERE,¹ weiter von THOMSEN² und anderen.

Zur Stütze dieser Theorie von verschiedenen Ursachen des Erythema nodosum könnte man anführen, dass sich bei einem Teil meiner Fälle ein von den anderen verschiedenes Blutbild zeigt, indem bei ihnen sich noch eine ganze Zeit während des Erythems prozentual normale oder leicht erhöhte Zahlen für die Neutrophilen ergeben, während bei den anderen schon eine Lymphocytose vorhanden ist. Mit Rücksicht auf den späteren Ausgleich und ein häufiges ähnliches Vorkommen bei vielen anderen sicher monätiologischen Krankheiten scheint mir diese Differenz jedoch nicht überschätzt werden zu dürfen, zumal ich unter den klinischen Symptomen der beiden im Blutbild etwas verschiedenen Gruppen keinen sicheren Unterschied entdecken konnte. Die Möglichkeit einer verschiedenen Ätiologie kann ich natürlich nicht abstreiten, schon deshalb nicht, weil mir leider gar keine Fälle von Erythema nodosum bei Kindern zur Verfügung standen (siehe Tab. II), bei denen ja vielleicht

Objektträgers leicht verletzt hatte. Doch liegt es mir fern, wie sich später zeigen wird, aus diesem post hoc ein unbedingtes propter hoc machen zu wollen.

¹ Zitiert nach KRAUS und BRUGSCH, Bd. 2, S. 59.

² Mitgeteilt in einer Versammlung der Medizinischen Gesellschaft zu Kristiania. Norsk Magaz. f. Lægevidensk. 1922.

eine andere Ätiologie und ein deutlich verschiedenes Blutbild vorhanden sein könnte.

An dieser Stelle sei noch ein weiterer Vergleich gezogen, nämlich der des Erythema nodosum mit einer Anaphylaxie.¹ Hier zeigen sich nach meiner Meinung in der Tat auffallende Übereinstimmungen. FRIEDBERGER² schreibt über das Blutbild bei Anaphylaxie: „Während im Inkubationsstadium die Leukocytenzahl mässig ansteigt, sinkt sie mit dem Eintritt der Erscheinungen beträchtlich ab und kann in seltenen Fällen excessiv niedrige Grade erreichen. Der Absturz der Leukocytenzahl beruht fast ausschliesslich auf einer Verminderung der polynucleären Zellen. Aber auch mit den mononucleären gehen Veränderungen vor, da viele grosse mononucleäre Zellen mit breitem Protoplasma sowie Übergangszellen auftreten. Von PIRQUET und SCHICK wiesen auch darauf hin, wie ähnlich das Verhalten der Leukocyten bei der Serumkrankheit der Leukopenie im Stadium des Exanthems bei Masern, Pocken und Impfung ist.“ Diese Angaben entsprechen auffallend dem Befunde bei Erythema nodosum: es fehlen ihnen leider weitere Ausführungen über das morphologische Verhalten der einzelnen Zellarten. Ich selbst fand bei einigen wenigen zum Vergleich mit Eryth. nodos. angefertigten Ausstrichpräparaten bei Diphtherieserumexanthemen grosse Ähnlichkeiten in morphologischer Beziehung. Insbesondere fand ich etwa in gleichem Masse wie bei Eryth. nod. Plasma- und Radkernzellen. Man könnte nun einwenden, dass dem Blutbilde des Erythema nodosum im Gegensatz zu einer Anaphylaxie die sonst häufig angegebene starke Vermehrung der Eosinophilen fehlte. Doch scheint die Eosinophilie bei der Anaphylaxie nach neueren Angaben nicht so durchgängig aufzutreten, wie man früher angenommen hat, oder, um es deutlicher auszudrücken, sie erreicht wahrscheinlich ihren Höhepunkt schon in der Inkubationszeit, direkt vor oder mit dem Ausbruch des Serumexanthems, während nach Ausbruch desselben die Eosinophilen stark vermindert werden beziehungsweise ganz verschwinden, um in der Rekonvaleszenz eine zweite Vermehrung zu erfahren.³ Dieses Verhalten ist

¹ Es sei mir gestattet, diesen Ausdruck hier zu gebrauchen obgleich er vielleicht nicht ganz korrekt ist, da vielfach nur die Erscheinungen des anaphylaktischen Shoks so bezeichnet werden im Gegensatz zu dem späteren Exanthem, welches letzterem ich in folgendem das Erythema nodosum vergleichen möchte.

² KRAUS und BRUGSCH, Bd. 2, Teil 1, S. 937.

³ Auch nach einigen eigenen Beobachtungen.

gut mit dem der Eosinophilen bei Erythema nodosum (siehe S. 597) in Einklang zu bringen; das geringe Auftreten oder gar Fehlen der Eosinophilen vom 2. Tage des Erythems an macht eine vorhergegangene Vermehrung sehr wahrscheinlich, auch die zweite (posttoxische?) Vermehrung in der Rekonvaleszenz ist deutlich zu konstatieren. Eine weitgehende zahlenmäßige Übereinstimmung findet sich auch mit dem Blutbilde von 7 Diphtherieserumanaphylaxien, die KYLIN¹ beschreibt.

Auch die klinischen Symptome des Erythema nodosum scheinen mir nicht gegen eine Auffassung als Anaphylaxie zu sprechen. Es sei daran erinnert, dass ein Serumexanthem manchmal den Charakter eines Erythema nodosum annehmen kann: 3 derartige Fälle sind mitgeteilt von USTVEDT.² Die bei fast allen Fällen von Erythema nodosum beobachteten Gelenk- und Muskelschmerzen sprechen ebenfalls dafür. Sie sind es wohl, die sonst als Hauptgrund für die Gleichheit oder Verwandtschaft des Erythema nodosum mit Rheumatismus angeführt werden. Die einzige meiner Patienten die früher an Rheumatismus gelitten hat, erzählte mir jedoch, dass sie die Schmerzen bei Erythema nodosum anders als bei Rheumatismus empfinde, erstens wären sie bei Erythema mehr in den Muskeln lokalisiert und zweitens hätten sie einen flüchtigeren, nach längerer schmerzfreier Zeit aber oft wieder an derselben Stelle auftretenden Charakter. Einen Vergleich mit Rheumatismus acutus kann ich bei mir selbst nicht anstellen, dagegen kenne ich an mir selbst genau die Muskel- und Gelenkschmerzen der Anaphylaxie. Ich bekam nämlich dreimal nach Tetanus antitoxineinspritzungen bei Kriegsverwundungen etwa 10 Tage

¹ KYLIN, Eosinophile Blutzellen und Serumexanthem. Acta medica Scandinavica, Bd. 51, S. 35 ff., 1919. Eine Differenz besteht nur in der bei KYLIN geringeren Anzahl der Monocyten. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass dies dadurch zustande gekommen ist, dass KYLIN nur MAY-GRÜSWALD-Färbung anwandte, bei der bekanntlich die Monocyten schwer von anderen Zellen zu differenzieren sind. KYLIN lehnt übrigens im vermeintlichen Gegensatz zu SAHLI, SCHITTENHELM, SCHLECHT und anderen die Hyper eosinophilie bei Serumexanthem ab. Seine eigenen Fälle zeigen sie aber ausnahmslos, teilweise bis zu 10 % der Gesamtlenkocyten, und zwar, wie ich es eben charakterisierte, mit dem Höhepunkt kurz vor oder mit dem Ausbruch des Exanthems und mit Verschwinden beziehungsweise Verminderung der Eosinophilen im Laufe desselben. Es entspricht auch KYLINS Fall V genau SCHLECHTS Fall III (Deutsch. Arch. f. klin. Medizin, Bd. 98, S. 311). Die Behauptung der genannten Autoren, dass bei Serum-Krankheit Eosinophilie auftritt, ist also ganz richtig, allerdings mit der KYLINschen Erweiterung, dass während des Serum-Exanthems eine Verminderung eintritt. Soweit mir die von KYLIN angezogene Literatur zu Gebote stand, habe ich auch nie das Gegenteil behauptet gefunden.

² Norsk Magaz. f. Lægevidensk. 1920.

nach der jeweiligen Einspritzung eine ausgesprochene ziemlich schwere Serumkrankheit, die neben Urticaria mit starken flüchtigen aber oft an derselben Stelle wiederkehrenden Schmerzen in Rücken, Waden- und Oberarmmuskeln sowie in den Hand- und Kniegelenken einhergingen; einmal trat auch ein kleiner Erguss im linken Kniegelenk bei mir auf. Diese Beschwerden waren von genau derselben Art und noch wochenlang in die Rekonvaleszenz sich erstreckender Dauer wie diejenigen, die ich jetzt während und nach dem Erythema nodosum hatte. Ich will aber dieser Schmerzfrage keine allzugrosse Bedeutung beilegen. Es sei noch erwähnt, dass die starke Eiweissemfindlichkeit von mütterlicher Seite in meiner Familie erblich ist. Von letzteren Gesichtspunkte aus ist nun das nicht seltene Auftreten von Erythema nodosum in derselben Familie von Interesse. Mehrere derartige Fälle sind bei HEGELER (l. c.) zitiert. Auch unter meinen Fällen finden sich zwei, wo Erythema nodosum früher bei Geschwistern aufgetreten war (Fall 9 u. 15). Mann könnte sich vorstellen, dass eine erbliche Disposition zu Eiweissüberempfindlichkeit bei Aufnahme eines gewissen oder auch mehrerer verschiedener Gifte beziehungsweise Bakterieneiweisse in den Körper ein Erythema nodosum hervorruft. Es würde also von Interesse sein, bei möglichst zahlreichen Fällen von früherem oder späterem Erythema nodosum festzustellen, ob sie auch sonst zum Beispiel bei Seruminjektionen zu auffälligen Anaphylaxien neigen. Das familiäre Auftreten von Erythema nodosum wird sehr schön in den Stammtafeln zweier Familien gezeigt von MUNCH SOEGAARD.¹ Und zwar treten in den beiden Familien Erythema nodosum und Tuberkulose familiär auf.

d) Erythema nodosum als Symptom einer Tuberkulose.

Hiermit wird die letzte Frage berührt nämlich die, ob nach dem Blutbilde auf einen Zusammenhang des Erythema nodosum mit Tuberkulose zu schliessen ist. Man könnte dies zum Beispiel, indem man des Erythema nodosum als Anaphylaxie auf das Bakterieneiweis des Tuberkelbazillus auffasste. Dieser

¹ MUNCH SOEGAARD, En epidemiologisk og genealogisk undersøkelse av tuberkulosens opptreden i en lukket norsk fjordbygd. Gedruckt als Manuskript, Bergen 1916 (Grieg).

Auffassung huldigt ERNBERG,¹ der die ebenfalls als Anaphylaxie anzusehende Tuberkulinreaktion mit Erythema nodosum vergleicht. Nach ihm besteht auch eine weitgehende histologische Ähnlichkeit zwischen Erythem- und Tuberkulin-Knoten:² weiter hat er durch Tuberkulininjektionen in mehreren Fällen ein schon abgelassenes Erythema nodosum zum Wiederaufflackern bringen können.

Es wäre also ein Vergleich zwischen dem Blutbild des Erythema nodosum und dem nach einer Tuberkulininjektion zu ziehen. Das letztere Blutbild ist vielfach untersucht worden; ich nenne BRÖSAMLEIN³ und REICHMANN,⁴ weiter SAHLI (l. c.) und NÄGELI (l. c.). Nach diesen, besonders nach REICHMANN tritt nach Tuberkulininjektionen zunächst eine Vermehrung der Polymorphkernigen auf, darauf eine Vermehrung der Monoeyten und Lymphocyten, und zwar ist die Vermehrung der ersteren stärker und länger andauernder und setzt die der letzteren später oder eventuell garnicht ein, je höher die Tuberkulindosis beziehungsweise je widerstandsunfähiger der Körper gegen die Krankheit ist und umgekehrt. Bei (verhältnismässig) geringeren Tuberkulindosen beginnt die Lymphocytenvermehrung etwa am 2. bis 3. Tag. BRÖSAMLEIN beschäftigt sich hauptsächlich mit den Eosinophilen, für die kurz nach der Injektion ein Anstieg, während des Fiebers ein Abfall und später ein weiterer Anstieg zu verzeichnen ist und zwar in Zahlen, die denen bei Erythema nodosum entsprechen. Auch die REICHMANN'schen Angaben sind gut mit dem Blutbild des Erythema nodosum in Einklang zu bringen (S. 591 ff.). Man müsste alsdann die Fälle, bei denen während des Fiebers beziehungsweise noch nachher eine neutrophile Leukocytose bestand, als solche auffassen, die besonders empfindlich gegen das Tuberkulosegift beziehungsweise weniger widerstandsfähig dagegen waren; unter diesen Fällen findet sich übrigens auch der einzige von allen 20 (Tabelle I und II, Fall 3), bei dem nach der Anamnese auf einen früheren tuberkulösen Insult (Pleuritis vor 4 Jahren) zu schliessen ist.

¹ ERNBERG, Das Erythema nodosum und seine Bedeutung. Jahrb. f. Kinderheilkunde, Bd. 95, Heft. 1, 1921.

² Diese Ähnlichkeit wird in einem nach Abschluss dieser Arbeit erschienenen Aufsatz von HOLLAND (Norsk Magaz. f. Lægevidensk., August 1922, S. 628) bestritten.

³ BRÖSAMLEIN, Deutsch. Arch. f. klinische Medizin, Bd. 115, S. 146 ff.

⁴ REICHMANN, Deutsch. Arch. f. klinische Medizin, Bd. 126, S. 413 ff.

Zieht man auch hier wieder die klinischen Symptome (vergleiche Tabelle II) meiner Fälle zum Vergleich heran, so scheint allerdings, ein Zusammenhang mit Tuberkulose nicht sehr wahrscheinlich. Zwar reagierten von den 20 Fällen 18 und zum grössten Teil stark positiv auf PIRQUET; und es könnte sein, dass der negative Ausfall der beiden übrigen (mit ? versehenen, bei denen die Pustel im Durchmesser nicht die von PIRQUET geforderten 5 mm erreichte) darauf zurückzuführen ist, dass ich durch den frühzeitigen Abgang dieser beiden Patienten gezwungen war, die Reaktion in einen so frühen Zeitpunkt der Rekonvaleszenz vorzunehmen, indem sie erfahrungsmässig oft noch negativ ist, während sie später doch noch positiv werden kann (ERNBERG l. c.). Doch ist sonst die tuberkulöse Belastung, wie sich in Tabelle II zeigt, nur ausserordentlich gering, denn in direkter Aszendenz konnte ich bei recht genauem Nachfragen nicht einen einzigen Tuberkulosefall ausfindig machen, und nur bei 2 Fällen war je ein Muttergeschwister tuberkulös gewesen und bei einem dritten ein Bruder suspect. Diese geringe familiäre Tuberkulosebelastung bei Erythema nodosum wird übrigens auch von Anhängern der Tuberkulosetheorie angegeben, zum Beispiel ERNBERG. Auch VETLSEN (l. c.) konnte bei seinen 45 Fällen nur 6 sichere Belastungen angeben. Der Tuberkulosefamilienbelastungsprozentsatz meiner 20 Fälle = 15 % (wenn man streng rechnet) ist übrigens so auffallend gering, dass er nicht nur gegenüber dem von 100 wahllos herausgegriffenen Tuberkulosefällen = 55 %, sondern auch gegenüber dem von 100 nicht tuberkulösen Kranken = 26 % der hiesigen Klinik, weit zurückbleibt. Auch der Körperbau der Kranken machte eine derartige Belastung nicht wahrscheinlich, im Gegenteil, es fanden sich sehr viel besonders kräftig gebaute Menschen und kein einziger habitus phthisicus. Der Prozentsatz einer festgestellten oder wahrscheinlichen tuberkulösen Erkrankung ist ebenfalls gering (Röntgenaufnahmen siehe Tabelle II).¹

Ein Anhänger der Tuberkulosetheorie kann aber diesen Tatsachen die Deutung geben, dass das Erythem gerade als Symptom bei Menschen aufzufassen wäre, deren Konstitution sich kräftig gegen das Tuberkulosegift zu wehren vermöchte, während die selbst oder familiär belasteten nicht mehr dazu neig-

¹ Drei nach Abschluss der Arbeit untersuchte weitere Fälle waren auch weder familiär noch selbst tuberkulös belastet; bei einem von diesen war PIRQUET negativ.

ten auf diese Weise zu reagieren. (Hierzu siehe aber auch die auf S. 610 aufgeworfene Frage einer möglichen Disposition zur Eiweissüberempfindlichkeit.) Die auf S. 606 erwähnte Möglichkeit einer Ansteckung mit Erythema nodosum, bei der Annahme desselben als Infektionskrankheit liesse sich dann so übersetzen, dass eine etwa gleichzeitige tuberkulöse Infektion stattgefunden hätte. In der Tat ist hier in der Klinik die Beobachtung gemacht worden, dass die aus gesunden Bauernfamilien, meist direkt vom Land kommenden Probeschwestern, auffallend häufig an Erythema nodosum erkranken, nachdem sie eine zeitlang besonders auf Tuberkulosestationen gearbeitet haben. Und zwar tritt die Krankheit in den weit-aus meisten Fällen während des ersten Jahres der Schwestern-tätigkeit auf. Auch für mich selbst würde dies zutreffen, da ich in früherer klinischer Tätigkeit vor dem Januar 1922 nur selten mit offener Tuberkulose in Berührung gekommen bin. Die Pirquet-Reaktion fiel bei mir in früheren Versuchen, zuletzt im November 1921, stets negativ aus; nach dem Erythema nodosum war sie bei mir stark positiv. (Vergl. auch Röntgen Fall 7.)

Mit der, häufig so kräftigen Konstitution der Erkrankten liesse sich auch die verhältnismässige Seltenheit einer ernsteren, progressiven Tuberkulose bei Erwachsenen (bei Kindern scheint es allerdings anders zu sein) nach Erythema nodosum erklären. VETLESEN kann für seine 45 Erythema-fälle nur 6 sichere und 6 später suspecte Tuberkulosen anführen; und bei 100 von mir möglichst genau ausgefragten offenen Lungentuberkulosen gaben nur 2 % ein früheres Erythema nodosum an.

Will man also das Erythema nodosum als Anaphylaxie auf Tuberkulosebakterieneiweiss auffassen, so ist auch die so häufig sehr lang dauernde spätere Lymphocytose und Monocytose dem nicht im Wege. Sie stimmt gut überein mit den Zahlen, die unter anderen WEIL,¹ SCHWERMANN² und STEFFEN³ bei initialer Tuberkulose gefunden haben. Siehe auch PAPPENHEIM, SAHLI und NÄGELI (l. c.).

¹ WEIL, Das Leukozytenbild bei Tuberkulösen. Zeitschr. für Tuberkulose, Bd. 29, S. 193 ff., 1918.

² SCHWERMANN, Blutuntersuchungen bei Lungentuberkulose. Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 22, S. 20 ff.

³ STEFFEN, Über Blutbefunde bei Lungentuberkulose. Deutsche Zeitschr. für klinische Medizin. Bd. , S. 355 ff., 1910.

SCHILLING (l. c.) gibt ausserdem auch eine Linksverschiebung bei den Neutrophilen an, indem stabkernige Neutrophile in grösserer Zahl auftreten. Die gleiche Beobachtung habe ich bei Erythema nodosum gemacht.

Nach NÄGELI trifft man ab und zu als einzige Abnormität bei tuberkulösen Lymphknoten nur eine Monocytenvermehrung (vergleiche Fall 19). Fall 15, übrigens der einzige, bei dem das Erythem nicht mehr hier in der Klinik beobachtet wurde, zeigte 26 Tage nach dem Erythem keine Lympho- und Monocytose; es fand sich bei ihm neben doppelseitiger Bronchitis auf dem Röntgenbild ein starker Schatten in der rechten Spitze. Dies stimmt mit den Angaben der oben genannten Autoren überein, dass bei Komplikationen und im Stadium der Verschlimmerung bei Tuberkulose die Lympho- und Monocyten wieder seltener werden.

C. Zusammenfassung der Ergebnisse.

Zum Schluss möchte ich noch betonen, dass ich mir bewusst bin, dass die vorliegenden Untersuchungen wohl nicht dazu ausreichen, eine der angeführten Ansichten über die Ätiologie des Erythema nodosum als unbedingt falsche oder richtige hinzustellen, und dass ich mich deshalb um so mehr bemüht habe, die Resultate und Vergleiche so unbeeinflusst wie möglich zusammenzustellen. In diesem Sinne fasse ich die Ergebnisse der Arbeit folgendermassen zusammen.

1. Das rote Blutbild zeigt bei Erythema nodosum keine besonders tiefgreifende aber deutliche Veränderungen. In der Rekonvaleszenz tritt häufig eine Anämie auf. Es wurden Erniedrigungen bis zu 3,500,000 Erythrocyten und ein Färbeindex bis zu 0.7 herab beobachtet.

2. Während des Erythems liegt die Gesamtleukocytenzahl meist etwas über dem Normalen oder in hochnormalen Grenzen, die höchste beobachtete Zahl war 13,100. Um die Zeit des Rückgangs des Erythems erfolgt ein Absinken der Leukocyten; bald darauf noch ein geringer Anstieg, dann etwa normale Zahlen.

3. Das weisse Blutbild des Erythema nodosum zeichnet sich durch eine leichte neutrophile und eosinophile Leukocytose im Inkubationsstadium (wahrscheinlich) beziehungsweise ganz

zu Beginn des Erythems aus. Schon am 2 Tage des Erythems ist in vielen Fällen eine Mono- und Lymphocytose zu konstatieren: besteht zu dieser Zeit noch keine solche, so erfolgt doch während des Erythems noch eine progressive Abnahme der Neutrophilen, oft unter normale Zahlen. Nach Abblassen des Erythems bilden sich Mono- und Lymphocytose relativ noch stärker aus und sind oft noch nach Monaten festzustellen. Die Eosinophilen, die während des Erythems vermindert sind, vermehren sich nach demselben oft über normale Werte hinaus.

4. Morphologisch treten zum Schluss des Erythems zahlreiche stabkernige Neutrophile auf (Linksverschiebung), die manchmal noch lange nachher festzustellen sind. Mit Einsetzen der Lymphocytose und Monoeytose erscheinen viele Jugendformen dieser Zellen sowie Rieder- und auch Radkern- und Plasmazellen.

5. Dieses Blutbild macht den Schluss auf einen Zusammenhang mit Rheumatismus acutus nur schwer möglich.

6. Eine Infektionskrankheit *sui generis* ist nach dem Blutbilde nicht auszuschliessen.

7. Das Blutbild des Erythema nodosum zeigt grosse Ähnlichkeit mit dem einer Anaphylaxie; die Annahme, dass die Krankheit als anaphylaktisches Symptom vielleicht mehrerer verschiedener Eiweissgifte aufzufassen ist, erscheint möglich.

8. Nach dem Blutbilde könnte das Erythema nodosum auch als anaphylaktisches Symptom auf Tuberkuloseeipweiss angesehen werden (Parallele zur Tuberkulinreaktion). Auch das spätere Verhalten der Leukocyten entspricht oft dem einer initialen Tuberkulose.

Du réflexe frontal accompagnant certaines affections cérébrales.

Par

L. HOLMGREN.

Autant que je sache, le symptôme que je vais rapidement décrire n'a pas encore été signalé. Je l'ai observé pour la première fois en janvier 1916 dans un cas d'hémiplégie récente due à une hémorragie cérébrale.

Le patient, un homme de trente huit ans, était entré à ma clinique (n° 32. 1916 du journal du service). Au hasard de son examen, en faisant glisser un doigt avec une pression modérée le long du front et du côté non hémiplégique, je constatai une élévation bilatérale des sourcils avec, pour conséquence, un plissement bilatéral de la peau du front. Une friction similaire du côté paralysé était sans effet. Chez d'autres patients, alors hospitalisés dans ma clinique, ou chez des personnes saines je ne pus déterminer ce symptôme. J'étais donc en présence ou bien d'un phénomène pathologique, commandé par l'affection encéphalique du patient, ou bien d'une réaction individuelle dépourvue d'intérêt général.

Depuis lors je n'ai cessé de m'intéresser à ce phénomène.

En l'absence d'une meilleure qualification, je l'avais aussitôt dénommé le *réflexe frontal*, puisque l'excitation s'appliquait sur le front et qu'elle avait pour résultat la contraction du muscle frontal.

En mai 1917, j'ai exposé à la session de la société de médecine interne à Stockholm les observations que j'avais déjà

pu faire à ce sujet.¹ A cette date, j'avais déjà rencontré le réflexe frontal chez 10 personnes qui toutes étaient atteintes d'affections cérébrales. Dans la suite j'en ai recueilli de nouveaux exemples, si bien que je dispose actuellement de 29 cas. Tous mes nouveaux patients sont également atteints d'affections cérébrales: hémorrhagies cérébrales avec hémiplégie, le plus souvent.

J'espère avoir un jour l'occasion d'analyser d'un peu plus près mes observations, tant du point de vue clinique que du point de vue anatomo-pathologique. Je me bornerai ici à donner un aperçu de mes constatations à propos du phénomène lui-même, aperçu qui, au fond, ne diffère guère de ma communication verbale, de 1917.

Description du réflexe frontal.

Sous sa forme type et, si je peux dire, classique le réflexe frontal se caractérise par une élévation bilatérale des téguments du front, ainsi que je l'avais déjà vu chez mon premier patient. Bien que provoqué par le frottement exercé sur l'une des moitiés du front — point sur lequel je vais revenir — le réflexe apparaît simultanément et avec la même force des deux côtés. L'élévation du sourcil s'opère lentement, mais énergiquement; le mouvement a une grande amplitude: il semble même atteindre la limite extrême des déplacements que peuvent effectuer, en se contractant, les muscles frontaux. L'élévation maxima une fois atteinte et l'excitation venant à cesser, les sourcils demeurent encore un instant relevés, puis s'abaissent lentement. Par sa lenteur et son énergie le réflexe frontal fait involontairement songer au réflexe du gros orteil de Babinski; en tout cas, de tous les reflexes, c'est à ce dernier qu'il ressemble le plus. .

Le réflexe frontal s'épuise facilement par des excitations répétées au cours d'une même séance d'examen: il présente alors une amplitude de plus en plus faible jusqu'au moment où il disparaît complètement. L'épuisement est d'autant plus rapide que les excitations sont plus énergiques et que plus brefs les intervalles entre chaque excitation. Après un repos de une minute ou deux le réflexe reparait aussi net qu'il l'était initialement.

¹ Föreningens för invärtes medicin förhandlingar, 1917, voir *Hygiea*, 1919.

Un autre caractère de ce réflexe est qu'il ne varie point chez les patients qui le présentent. Si la maladie s'aggrave et entraîne la mort, il persiste constamment jusqu'à la fin.¹ Il est de plus nettement indépendant de l'état psychique, en sorte que, chez le même individu, on peut l'obtenir aussi bien dans le coma qu'à l'état conscient.

Combien de temps le réflexe frontal demeure-t-il nettement perceptible chez les malades qui s'améliorent? Je ne saurais le dire exactement. Dans deux cas je l'ai trouvé sans modification et tout aussi net après un an; mais, pour l'un d'eux, au bout de cinq nouveaux mois, il avait complètement disparu.

La description que je viens de donner concerne le réflexe frontal type, entièrement développé. Mais les réflexes qu'on observe le plus communément sont moins nets et présentent toutes les formes intermédiaires entre le réflexe type décrit plus haut et un réflexe en quelque sorte abortif, ne se manifestant que par un relèvement insignifiant du sourcil, c'est à dire par une contraction de très faible amplitude du muscle frontal. Ces réflexes frontaux atténués présentent souvent d'autres modifications que celles de l'amplitude. C'est ainsi que le mouvement n'a pas toujours sa lenteur caractéristique et qu'il ressemble plutôt à un rapide soubresaut. En outre, les réflexes faibles s'épuisent plus vite; ils sont aussi plus capricieux, car leur intensité varie d'une séance à l'autre; parfois même on ne pourra les obtenir. Ceci tient peut-être à ce que, pour les réflexes faibles, les limites supérieure & inférieure de la force excitante nécessaire à la production du réflexe sont beaucoup plus proches l'une de l'autre que dans les cas où le réflexe est énergique; il en peut facilement résulter que l'excitation employée soit ou trop faible ou trop forte; dans ces deux circonstances le réflexe fera défaut. Je reviens d'ailleurs un peu plus loin sur cet aspect du sujet.

Mais on observe parfois des déviations plus importantes du type normal. Elles sont de deux sortes: tantôt le réflexe peut être provoqué par une excitation portant sur l'une ou l'autre moitié du front; tantôt on n'obtient qu'un réflexe unilatéral. Que ces deux modifications du type normal aient leur cause dans des conditions anatomo-pathologiques individuelles, on le

¹ Ceci est surtout vrai des hémiplegiques qui m'ont fourni la plus grande partie de ma documentation. Dans les irritations encéphaliques, ou d'un caractère plus indéterminé, du cerveau le réflexe varie quelquefois d'un jour à l'autre.

croira volontiers. Toutefois je ne peux m'engager ici dans une étude plus approfondie de cette question.

Détermination du réflexe frontal.

On place une main sur la partie antérieure du vertex et l'on fixe le cuir chevelu en le tirant légèrement en arrière. Avec le pouce de l'autre main on frotte en exerçant une assez forte pression depuis la racine des cheveux dans la direction du sourcil. A cet effet on peut aussi se servir avec avantage d'un protège-crayon métallique. Si la pression est trop faible, il ne se produit pas de réaction visible: si elle est trop forte, il ne s'en produit pas davantage: on n'observe qu'une contraction du sourcil, voire de la face, provoquée par la douleur. Ces dernières réactions sont les mêmes que celles qu'on provoque chez une personne saine par la friction du front. Par contre, je n'ai jamais vu le réflexe frontal survenir que chez des sujets atteints d'une affection cérébrale et, qui plus est, chez un petit nombre d'entre eux.

Il n'est pas toujours nécessaire de recourir à la friction sous pression pour obtenir un réflexe frontal. Il suffit parfois de comprimer le front avec l'extrémité du pouce; mais le fait est rare.

J'ai également recherché si le réflexe frontal pouvait être provoqué par les excitations douloureuses ou thermiques. Pour les premières, je n'y ai jamais réussi: des piqûres faites, par exemple, avec la pointe d'une aiguille n'ont d'autre effet que des contractions douloureuses du masque facial.¹ Il en est autrement des excitations thermiques. Chez un certain nombre de patients qui, sous l'influence des frictions usuelles avec pression, réagissent par un réflexe frontal, ce dernier peut-être également provoqué en touchant la peau avec un tube à essai contenant de l'eau chaude. Si l'eau est trop chaude, on voit apparaître les manifestations usuelles de la douleur, mais point de réflexe. Si la température est convenable, on obtient un réflexe typique, identique à celui qu'on obtient chez la même personne par la friction: même amplitude, même lenteur, même épuisement — par des excitations répétées — même promptitude

¹ Depuis la rédaction de ce travail j'ai observé un cas d'hémiplégie par hémorragie cérébrale dont le patient, soporeux, donnait constamment un réflexe frontal, quand on lui piquait *profondément* le front avec une aiguille. Le réflexe était en tout semblable à celui que donnait chez lui la friction avec pression. La chaleur ne donnait chez ce même patient aucun réflexe.

à reparaitre après un court repos et même constance à répondre à toute expérience nouvelle. Les cas où j'ai obtenu le réflexe frontal par la chaleur sont ceux où le réflexe se montre énergique et fort net sous l'influence de la friction avec pression. Que si les frictions ne provoquaient qu'un faible réflexe, je ne pouvais jamais en obtenir par la chaleur.

À ce propos je rappelle ce que je disais plus haut, à savoir que plus le réflexe frontal a de netteté ou, en d'autres termes, plus les contractions du muscle frontal sont énergiques, plus il est facile d'obtenir le réflexe. Dans ces cas type il n'a pas d'importance que la friction du front ait une intensité précise. En pareille circonstance, il arrive souvent que le réflexe s'obtient avec la plus grande netteté, peu importe que les frictions soient ou légères ou fortes. Les limites supérieure et inférieure de la force excitante sont donc très éloignées l'une de l'autre; ainsi qu'il a été dit plus haut, c'est le contraire qui s'observe toutes les fois que l'on n'obtient qu'un faible réflexe. La même différence s'observe pour l'étendue de la zone réflexipare.

La zone réflexipare.

Cette zone comprend généralement la moitié du front, celle qui répond au côté du foyer cérébral pathologique. Même quand le réflexe peut être provoqué en n'importe quel point de cette moitié, c'est généralement en exerçant une friction sur la verticale placée à quelques centimètres en dehors de la ligne médiane qu'on l'obtient le plus facilement et le plus nettement. Cette ligne répond à peu près au trajet du nerf sus-orbitaire. Il n'est pas rare que ce soit uniquement sur cette ligne qu'on puisse déterminer le réflexe. Il en est ainsi quand le réflexe est faible ou peu marqué, mais non quand il est puissant. S'il est particulièrement énergique, la zone réflexipare est d'une étendue supérieure à la zone usuelle. On obtient parfois le réflexe, et avec la même netteté, en exerçant des frictions sur tout le cuir chevelu de la même côté jusqu'à la nuque. Chez un malade pourvu d'une zone réflexipare extrêmement étendue, j'ai pu même le déterminer par des frictions sur toute la moitié correspondante de la face et du cou jusqu'à l'épaule. Le réflexe qu'on provoque sur les limites de la zone réflexipare a moins d'amplitude et s'épuise plus vite que celui qu'on obtient à quelque distance en dedans de ces limites. Ceci n'est pourtant pas vrai ou l'est beaucoup moins pour la limite interne

de la zone réflexipare. Si loin que la zone réflexipare s'étende sur le cuir chevelu, elle ne franchit pas la ligne médiane: à ce niveau la limite est au contraire des plus tranchées. Ceci veut dire que le réflexe frontal peut être obtenu avec toute sa force jusqu'à la ligne médiane, mais que là s'arrête brusquement la faculté de l'exciter.

Dans les cas où le réflexe frontal peut être déterminé aussi bien par les frictions que par l'application d'un tube à essai plein d'eau chaude, la zone réflexipare a la même étendue pour ces deux sortes d'excitants, au moins en général. Mais, ainsi que je l'ai dit, comme c'est parmi les cas à réflexe frontal énergique qu'on rencontre ceux où le réflexe peut être provoqué par la chaleur et comme les réflexes énergiques ont en moyenne une zone réflexipare étendue, il s'ensuit que c'est spécialement dans les cas possédant une zone réflexipare étendue qu'on peut obtenir le réflexe frontal par des excitations thermiques.

De ce qui précède il résulte qu'on rencontre parfois une zone réflexipare occupant les deux moitiés du front: un réflexe bilatéral peut alors répondre à l'excitation de l'une ou l'autre moitié du front: le réflexe peut enfin se limiter à la seule moitié du front qu'on excite.

Pathogénie et importance diagnostique du réflexe frontal.

Je ne les étudierai pas dans ce travail, car j'espère y revenir plus tard, après une étude plus rigoureuse de mes documents anatomo-pathologiques. Je me bornerai donc ici à deux constatations. Des 29 cas de réflexe frontal que j'ai rencontrés, pas moins de 23 concernaient des hémorragies cérébrales, des embolies ou des thromboses avec hémiplégie. D'autre part, en étudiant les cerveaux de ceux qui avaient succombé dans ma clinique, je constatai, voici déjà deux ans, que, dans presque tous les cas, le noyau lenticulaire était altéré par l'hémorragie ou le ramollissement sur une étendue plus ou moins considérable et que, à cet égard, il existait une certaine différence par rapport aux patients morts d'hémorragie cérébrale avec hémiplégie, mais sans avoir présenté de réflexe frontal durant leur vie. Cette opinion peut-elle être maintenue en face de mes documents plus récents? Je ne peux le dire encore. Je veux souligner cette réserve, parce que Åke Barkman, dans un mémoire paru dans ce journal,¹ cite ma supposition sur le

¹ Åke Barkman. Acta medica Scandinavica, Vol. LVI (1922), p. 706.

rôle que joueraient les altérations du noyau lenticulaire dans l'origine du réflexe frontal.

Bien que la plupart de mes patients pourvus du réflexe frontal offrissent, dans les cas où je pus faire l'autopsie, des lésions de la capsule interne, des ganglions centraux et, tout spécialement encore, du noyau lenticulaire, mes autres observations semblent pourtant démontrer que le réflexe frontal peut se rencontrer avec des lésions uniquement corticales. C'est ainsi que je l'ai vu dans l'épilepsie jacksonienne, dans l'hémorragie des méninges cérébrales et dans la pachyméningite hémorragique interne. Aussi l'ai-je vu dans 2 cas d'encéphalite.

Jusqu'à ce qu'on connait mieux les origines du réflexe frontal, on ne peut pas en tirer parti pour préciser un diagnostic localiste. Mais le jour où l'on connaîtra bien les lésions cérébrales qui déterminent son existence et ses particularités individuelles, il rendra probablement, là où il existera, des services pour la localisation des foyers morbides. Dès maintenant il permet de conclure à l'existence d'une affection cérébrale et au côté qu'elle occupe. Avec un patient dans le coma ou dans le cas qu'on sera privé de symptômes objectifs indiquant une maladie cérébrale, la présence du réflexe frontal facilitera l'interprétation clinique, ainsi que je l'ai déjà vu quelques fois.

D'après mon expérience actuelle, le pronostic des hémorragies cérébrales est plus grave dans les cas présentant le réflexe frontal que dans ceux où il fait défaut. Ma mortalité, pour la première catégorie, est de 58 %, pour la seconde, de 32 %. Les patients présentant le réflexe frontal ont donc une mortalité de près du double.



R
31
A46
v. 19

Acta medica Scandinavica

Medical
Serials

PLEASE DO NOT REMOVE
CARDS OR SLIPS FROM THIS POCKET

UNIVERSITY OF TORONTO LIBRARY

STORAGE

